

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 226

TITRE DE LA THÈSE

LE PEMPHIGUS BENIN CHRONIQUE ET FAMILIAL
OU MALADIE DE HAILEY-HAILEY
(Etude anatomo-clinique et génétique)

Travail du Service de Dermatologie et de Syphiligraphie
de l'Hôtel-Dieu de LYON · Professeur Daniel COLOMB

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 20 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Guy CHABEAU

*Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux de Lyon*

né le 10 Mars 1939

à LYON (Rhône)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1947 - N° 226

TITRE DE LA THÈSE

LE PEMPHIGUS BERNI CHRONIQUE ET FAMILIAL
OU MALADIE DE HAILEY-HAILEY

(Etude anatomico-clinique et génétique)

Travail du Service de Dermatologie et de Syphiligraphie
de l'Hôtel-Dieu de LYON - Professeur Daniel COLANGE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 20 Décembre 1947
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GUY CHABOUD

Docteur en Médecine, ancien élève de l'École Normale Supérieure

Faculté de Médecine de Lyon

Le 20 Décembre 1947

à LYON (France)

https://archive.org/details/IA41552601_0029

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 226

TITRE DE LA THÈSE

LE PEMPHIGUS BENIN CHRONIQUE ET FAMILIAL
OU MALADIE DE HAILEY-HAILEY

(Etude anatomo-clinique et génétique)

Travail du Service de Dermatologie et de Syphiligraphie
de l'Hôtel-Dieu de LYON - Professeur Daniel COLOMB

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 20 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Guy CHABEAU

*Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux de Lyon*

né le 10 Mars 1939

à LYON (Rhône)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - MARTIN - GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET -
HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - EISELME - WERTHEIMER - SARROUY - BANSILLON -
DECHAUME - LACROIX -

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTIUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVEN	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie pathologique
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale

(1) Professeurs à titre personnel

MM. M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique Chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALY	Physio-pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Médecine Générale
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
C. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. VIGNON	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale

(1) Professeurs à titre personnel

MM. D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Médecine Générale
J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Pathologie générale et expérimentale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie Pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
C. DESPIERRES	Médecine générale
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du Travail
R. MALLEIN	Chimie Analytique
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine Légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie Biologique

(1) Professeurs à titre personnel

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. JOUVET	Pathologie expérimentale
R. MORNEX	Médecine générale
J.O. PEYRIN	Physique biologique
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J.J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J.A. BERTRAND	Chimie biologique

MM. G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERRET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-Phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et thérapeutique
A. MORGON	Oto-rhino-laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophthalmologie
J. NOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J.C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et Thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie - Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale

MM. P. LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. A. NOTTER	Gynécologie obstétricale
M. DUMONT	Obstétrique
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
M. DEVIC	Médecine générale
R. HUGONNIER	Ophtalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
A. GARDE	Médecine générale
R. FAYSSÉ	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER	Chirurgie générale
J.L. CHL	Electro-radiologie

MM. R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

- Président Monsieur le Professeur D. COLOMB

- Assesseurs

Monsieur le Professeur Agrégé J. ROBERT

Monsieur le Professeur Agrégé D. GERMAIN

Monsieur le Professeur Agrégé G. MOULIN

A MES PARENTS

avec toute ma gratitude et mon affection

A MA FIANCEE, A SA FAMILLE

A MON FRERE, A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. MARLÉ

A MON AMI HENRI NEUVÉCELLE

A TOUTS LES CAMARADES DE L'ÉCOLE DU SERVICE
DE SANTÉ MILITAIRE

A TOUTS LES CAMARADES DE LA FACULTÉ

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur D. COLOMB

Au cours de deux semestres d'externat passés dans son service , il nous a enseigné la dermatologie et nous avons pu apprécier sa grande compétence et son dévouement.

Il nous a suggéré ce travail et guidé dans son élaboration sans ménager ni son temps, ni sa peine et nous a fait un très grand honneur en acceptant la Présidence de cette thèse .

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance et de notre profonde gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur Agrégé J.M. ROBERT

Nous avons toujours trouvé auprès de lui un accueil amical et une aide précieuse pour l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé D. GERMAIN

Nous lui sommes profondément reconnaissant de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger cette thèse et nous le remercions de l'aide qu'il nous a apporté

Monsieur le Professeur Agrégé G. MOULIN

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre jury et nous sommes très sensibles à cet honneur.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE LYON

A LES MAITRES DE L'EXTERNAT :

Monsieur le Professeur E. PILLET

Monsieur le Professeur A. TRILLAT

Monsieur le Professeur P. MAGNIN

Monsieur le Professeur P. NOIRLET

Monsieur le Professeur D. COLOMB

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL INSPECTEUR BORON

Professeur Agrégé du VAL-DE-GRACE

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction DESGENETTES

A MONSIEUR LE MEDECIN COLONEL GROSSETÊTE

Bactériologiste des Hôpitaux des Armées

Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction DESGENETTES

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel BONJEAN

Spécialiste des Hôpitaux des Armées

Chef de Service de Dermatologie

de l'Hôpital Militaire d'Instruction DESGENETTES

HISTORIQUE - INTRODUCTION

πεμφιξ, υγος (ῥ)

Ce qui est produit ou gonflé
comme par un souffle,
goutte d'eau, pustule,
Pemphigus.

πεμφιγώδης, formé de πεμφιξ et de ὠδε
(de la manière ainsi)

accompagné ou qui fait pousser des gouttes d'eau,
des pustules.

DEFINITION

La maladie de Hailey-Hailey ou Pemphigus bénin chronique et familial est une affection se définissant très bien par sa seule appellation. Il s'agit certes d'un pemphigus, c'est à dire d'une affection dont l'élément cutané, initial et majeur, est une bulle formée par l'acantholyse des cellules épidermiques malpighiennes, mais si le mot de pemphigus évoque généralement un processus morbide, d'évolution continue et progressive, de pronostic très sévère le qualificatif de bénin est là pour préciser sa nature un peu particulière. Aussi TOURAINE (n° 130), bien qu'il s'agisse d'un processus acantholytique, l'avait-il classé non dans les pemphigus vrais, mais dans les PEMPHIGOIDES. Les deux derniers termes n'ont guère besoin de commentaires ; insistons toutefois sur le mot familial qui met l'accent sur la nature héréditaire de la maladie et la fait rentrer dans le groupe des GENODERMATOSES.

Si aujourd'hui cette maladie est une entité bien définie sur les plans clinique, histologique et génétique, cela tient au fait que les dermatoses bulleuses familiales congénitales ont suscité un grand nombre de travaux et d'observations cliniques. TOURAINE (n° 129) avait bien précisé le mode de transmission des épidermolyses bulleuses, on publia par la suite un grand nombre de cas d'affections bulleuses et héréditaires, d'étiologie inconnue et dont le cadre nosologique était mal défini. De nombreuses recherches pathogéniques et histologiques de plus en plus approfondies, notamment grâce à l'apport de la microscopie électronique, ont permis de réformer certaines conceptions cliniques et d'interpréter certaines formes de passage. Aussi, l'historique du pemphigus bénin chronique et familial va nous permettre de retracer les grandes étapes de sa découverte et d'évoquer les controverses qu'il a soulevées au sujet de son autonomie car pour certains, encore aujourd'hui, il ne serait qu'une forme bulleuse de la dyskératose folliculaire de DARIER.

LA DESCRIPTION PRINCEPS

En avril 1939, les frères HUGH et HOWARD HAILEY (n° 68) publièrent l'observation de deux frères âgés de 38 et 35 ans qui, depuis l'âge de 26 et de 28 ans, étaient atteints d'une dermatose vésiculo-bulleuse identique,

ressemblant à un impétigo streptococcique mais résistant à tous les traitements. Chez l'un comme chez l'autre, les lésions étaient localisées au cou, récidivantes, évoluant par poussées plus ou moins longues, parfois subintrantes. C'était au début une tache érythémato-vésiculeuse très prurigineuse, parfois accompagnée de brûlures, puis une bulle à contenu d'abord clair puis puriforme. Celle-ci s'étend vers la périphérie en même temps que le centre sèche et se transforme en une croûte molle puis épaisse qui tombe en 8-10 jours, en laissant une légère et passagère pigmentation brune. En s'étendant toujours plus l'élément devient circiné ou même arciforme en segment de cercle. Quand celle-ci acquiert un diamètre de plusieurs centimètres, elle cesse de s'étendre, les croûtes se détachent et la guérison se fait en quatre à huit semaines. L'éruption est composée par un ou plusieurs éléments identiques dont les uns guérissent pendant que d'autres se font sur la cicatrice pigmentaire ou dans son voisinage immédiat. Elle s'entretient ainsi pendant plusieurs mois ou années, coupée par des périodes de repos. L'état général reste bon, la guérison est constante et le pronostic bon. Tous les examens de laboratoire se révèlent négatifs ou non probants.

Les caractères histopathologiques étaient les suivants : formation de vésicules et de bulles intra-épidermiques avec des phénomènes de dyskératose, oedème des cellules épineuses, infiltration lymphocytaire modérée du derme, hyperkératose sur l'emplacement des bulles, séparation des couches externes de l'épiderme du stratum granulosum. Fait curieux, il n'y a pas eu sur ces biopsies d'unanimité au point de vue histologique. Hailey et Hailey ont montré leurs coupes (lésions nouvelles et lésions anciennes de chacun des deux malades) à cinq histopathologistes et à un nombre indéterminé de dermatologistes. Alors que trois sur cinq des histopathologistes ont posé un diagnostic précis de pemphigus, les deux autres ont simplement déclaré qu'il s'agissait vraisemblablement d'un pemphigus. Par contre tous les dermatologistes ont affirmé qu'il s'agissait de coupes de maladie de DARIER.

Au point de vue étiologique, ils ont cherché à trouver une cause possible à cette affection. Ils éliminèrent successivement une intoxication par ingestion de produits chimiques, une infection locale streptococcique, une irritation locale par frottement, par exposition à la lumière solaire, par produits toxiques, la possibilité enfin d'une anomalie anatomique prédisposante.

De plus n'ayant trouvé aucune publication antérieure à laquelle ils auraient pu rattacher leur cas, ils en firent une entité nouvelle qu'ils nommèrent Pemphigus chronique bénin familial.

LES AUTRES PUBLICATIONS - NAISSANCE DES DISCUSSIONS

Par une coïncidence singulière, le même tableau clinique fut l'objet de deux autres descriptions au cours de la même année.

La première par PELS et GOODMAN (n° 101) dans un article publié en mars 1939, soit un mois avant la publication des Hailey et intitulé : "CRITERIA FOR THE HISTOLOGIC DIAGNOSIS OF KERATOSIS FOLLICULARIS (DARIER) REPORT OF A CASE WITH VESICULATION" ; s'appuyant sur l'observation qu'ils rapportaient, ils avancèrent l'opinion que les formes bulleuses de la maladie de DARIER ne sont pas des formes anormales ou compliquées secondairement mais une conséquence du mécanisme pathogénique de la maladie et prétendaient que le caractère histologique le plus net de la maladie de DARIER n'était pas la présence de grains ou de corps ronds, mais bien l'acanthose et les ruptures qui se forment dans le corps muqueux au niveau des cellules basales.

La seconde publication par AYRES et ANDERSON (n° 4) au mois de septembre, quelques mois après celle des Hailey, rapportait cinq observations semblables à celles décrites par les frères Hailey. Ils nommèrent l'affection : "RECURRENT HERPETIFORM DERMATITIS REPENS", à cause de la ressemblance soit avec l'herpès simplex, soit avec la DERMATITIS REPENS de CROCHER. Il s'agissait essentiellement d'éruptions bulleuses, récidivantes, localisées à la nuque, aux faces latérales du cou, aux régions génito-crurales et aux aisselles ; en somme, dans les régions des grands plis avec extension périphérique et guérison centrale. Ils notaient le caractère familial dans 4 cas sur les 5 publiés.

PELS et GOODMAN assimilèrent le cas des Hailey et leur observation à la maladie de DARIER. H. Hailey et H. Hailey refusant toute assimilation à la dyskératose folliculaire défendirent l'autonomie de leur maladie dont ils

donnèrent une description plus détaillée à l'aide de nouveaux cas typiques en 1940 dans le SOUTHERN MEDICAL JOURNAL (n° 66).

Dès lors, la confusion était née et dans les années qui suivirent 1939, naquirent, spécialement parmi les dermatologistes américains, les controverses concernant la position nosologique exacte du Pemphigus bénin chronique et familial.

UNICISTES ET DUALISTES

Les publications se firent nombreuses, et si cliniquement, les auteurs retrouvaient les mêmes caractères, les histologistes n'étaient pas d'accord ; pour les uns, les lésions bulleuses épidermiques acantholytiques leur faisaient rapprocher l'affection du pemphigus ou de l'épidermolyse bulleuse ; pour les autres, elle était considérée comme une maladie de Darier bulleuse, car parfois on trouvait outre l'hyperplasie de la couche basale, des grains et des corps ronds. D'où les uns, tenants de la théorie uniciste et les autres tenants de la théorie dualiste.

Parmi les unicistes, certains firent de la maladie de Hailey-Hailey une maladie de DARIER bulleuse. En 1940, BECKER et OBERMAYER (n°8), dans une publication intitulée : "BULLOUS DISEASE : BULLOUS DARIER'S DISEASE (PELS et GOODMAN) FAMILIAL BENIGN PEMPHIGUS (HAILEY-HAILEY), HERPETOFORM DERMATITIS RECURRENT (AYRES et ANDERSON)" rapportaient le cas d'une malade de 40 ans. L'incidence familiale était remarquable puisque dans cette famille de 73 membres : 27 avaient été atteints de l'affection, en 3 générations et avancèrent qu'il semblait s'agir d'une hérédité dominante comme dans l'épidermolyse bulleuse et la maladie de DARIER. La description clinique était typique d'une maladie de Hailey-Hailey avec atteinte de la nuque et de l'aisselle. Ils éliminèrent la maladie de DARIER car ils ne trouvèrent aucune lésion papuleuse caractéristique de cette maladie, chez aucun des membres de la famille. Par contre, histologiquement,

les coupes montraient des corps ronds, des grains, ainsi que des "lacunes", faits caractéristiques de la maladie de DARIER. En conséquence, ils rejetèrent le terme de PEMPHIGUS pour lui préférer celui de dyskératose bulleuse HEREDITAIRE, terme qui pour eux évoquait mieux le processus étiologique.

En 1942, FRANK et REIN (n° 47) avancèrent l'appellation de : "DYSKERATOID BULLOUS DERMATOSIS". En 1950, ELLIS (n° 41), FINNRUD et SZYMANSKY (n° 44) employèrent celui de : "VESICULAR DARIER'S DISEASE".

En 1953, WINER et LEEB (n° 137), rapportant les résultats des examens cytologiques et histologiques sur cinq cas de Pemphigus bénin chronique, trouvèrent dans la sérosité des corps ronds et des grains, ce qu'ils n'avaient jamais remontré dans les autres dermatoses bulleuses. Ils admettaient que le Pemphigus bénin familial était un NAEVUS épidermique retardé qui logiquement devait être considéré comme une kératose folliculaire bulleuse et une variété de la maladie de DARIER.

Pour les autres tenants de la théorie uniciste par contre, invoquant les caractères familiaux, cette maladie était à rattacher à l'épidermolyse bulleuse. C'est ainsi qu'en 1947 SACHS, HYMAN et GRAY (n° 115) parlaient : "d'EPIDERMOLYSIS BULLOSA" et MALI et ZOON en 1949 (n° 88) rapportant une observation familiale (le père et ses quatre fils) concluaient que cliniquement le tableau se rapprochait beaucoup de l'épidermolyse bulleuse simple alors qu'histologiquement les lésions se rapprochent de celles de la dyskératose folliculaire de DARIER. C'était également l'avis de CAIRNS et MUENDE (n° 15) en 1950.

Très tôt cependant des voix s'élevaient contre l'assimilation du pemphigus familial bénin à la dyskératose folliculaire de DARIER. Parmi elles citons : ORMSBY et MONTGOMERY en 1940 (n° 99), PINKUS et EPSTEIN en 1946, CARO (n° 18), COLES (n° 27) en 1950.

Dans leurs coupes, PINKUS et EPSTEIN (n° 105) ne trouvaient ni hyperkératose, ni dyskératose, éléments essentiels pour affirmer le diagnostic de maladie de DARIER ; par contre, ils trouvaient une légère prolifération des cellules basales et une acantholyse importante ; ils remarquaient aussi que les follicules pileux sont très rarement atteints dans le pemphigus bénin chronique familial alors que dans la maladie de DARIER, les phanères semblent être le

centre favori des lésions. Ils suggéraient la dénomination de : "CHRONIC RECURRENT ACANTHOLYSIS".

Enfin, certains tableaux cliniques publiés, où s'associaient à la fois lésions papuleuses du DARIER et lésions bulleuses du pemphigus de Hailey-Hailey avec confirmation histologique des deux types de lésions, compliquèrent encore le cadre nosologique de l'affection ; FINNRUD et SZYMANSKI (n° 44) en 1950 rapportèrent un tel cas. Nous serons d'ailleurs amenés à reparler de ces associations au cours de notre travail.

L'HISTOIRE DU PEMPHIGUS BENIN CHRONIQUE ET FAMILIAL EN EUROPE

En Europe, peut être du fait de la guerre de 1939-1945, les travaux américains restèrent méconnus, et la première publication en FRANCE est faite par BALTER (n°5) en 1947 dans les Annales de Dermatologie. Il fait une analyse des travaux américains, brosse le tableau clinique, énonce les critères histologiques, expose les controverses soulevées à propos de la place nosologique de cette dermatose et rappelant tous les efforts américains sur la nature de l'affection, pose le problème de l'étiologie. Il énonce également les nombreux traitements préconisés et plus ou moins fructueux. Devant le caractère familial de l'affection doit-on conclure à une génodermatose ? Il espère que les cas européens seront nombreux et viendront à l'appui des observations américaines, éclaircir ces problèmes. Enfin, il émet l'hypothèse que le premier cas européen de la maladie serait peut être à attribuer à HUBNER (n° 70) qui, en 1937 rapportait l'évolution bénigne d'un pemphigus chez le frère et la soeur, localisé sur la muqueuse buccale et laryngée. Mais cette localisation sur les muqueuses est tellement exceptionnelle, comme nous le verrons plus loin, qu'il est difficile aujourd'hui de retenir ce cas comme étant un pemphigus bénin chronique et familial.

En 1950, dans les Annales de Dermatologie, GOUGEROT (n° 54) publie un article intitulé : "la priorité du pemphigus chronique familial, héréditaire, bénin", débutant par ces lignes : "j'ai l'honneur de revendiquer pour la

Dermatologie Française, la priorité du Pemphigus chronique familial héréditaire bénin. J'ai déjà publié à ce sujet une note au Congrès de BRUXELLES-LIEGE d'avril 1949".

Ensuite, il rappelle qu'en juin 1933 il avait publié avec ALLES dans les Archives dermato-syphiligraphiques de la clinique de l'Hôpital SAINT-LOUIS, un cas sous le titre suivant : "Forme de transition entre la dermatite polymorphe douloureuse de BROCC-DUIRING et le pemphigus congénital familial héréditaire". Il s'agissait d'un enfant de quatre ans, porteur de lésions bulleuses prurigineuses, disséminées, associées à des lésions urticariennes et apparues peu après la naissance. L'affection de même type était retrouvée chez le père, le cousin germain du père et le fils de ce cousin. GOUGEROT concluait à un cas mixte entre le pemphigus congénital et l'épidermolyse bulleuse héréditaire.

Mais ce cas ne peut aujourd'hui être assimilé au tableau de la maladie de Hailey-Hailey. DEGOS (n° 31) a distingué dans le pemphigus bénin chronique et familial deux formes cliniques : le type Hailey-Hailey et le type GOUGEROT. Ceci explique l'appellation de maladie de GOUGEROT Hailey-Hailey, trouvée dans la littérature européenne. Mais nous reprendrons ce point plus longuement dans le chapitre réservé au diagnostic.

Depuis les publications françaises ont été nombreuses. Certains comme DUPONT et PIERARD (1949 n° 39) DUPONT (1951 n° 40), MARGAROT, RIMBAUD et IZARI (1952 n° 89), DUFERRAT (thèse de CUZIN 1954), DOLGERT (1954 et 1957 n° 11 et 12) CHAPUIS et CABANNE (1959 n° 22), THIERS (1962 n° 127), DE GRACIAISKY (1965 n° 60) considèrent que maladie de Hailey-Hailey et maladie de Darier sont différentes. Par contre, d'autres comme LAPLÈRE (1953 n° 81) pensent que la forme bulleuse de la maladie de Darier est un état de transition vers le pemphigus bénin chronique familial. D'autres auteurs comme GRUPPER (1961 n° 62) et DEGOS (1965 n° 34) émettent encore des réserves admettant cependant la parenté étroite des deux affections.

En Italie, la première description de cette entité est due à RIBUFFO en 1956 (n° 110), la seconde à CERUTTI en 1957 (n° 21), puis VOGLINO (n° 132). Enfin beaucoup plus récemment APRA (n° 3) en 1962, SANTOLIANI (n° 117), BELTRANI (n° 10) en 1965, SANTOLIANI et ARGENTZANO (n° 118) en 1966, ont apporté des cas typiques de maladies de Hailey-Hailey.

Il serait trop long et fastidieux de dresser une liste exhaustive de tous les travaux européens, nous serons d'ailleurs amenés à en citer quelques uns au cours de ce mémoire, toutefois signalons les premiers à s'être intéressés à la question. En Suède NORRLIND et BLUMENTHAL (n° 96) en 1949. Au Danemark en 1959 RAASCHOU-NIELSEN et REYMANN (n° 107) rapportaient 21 cas connus de pemphigus bénin chronique familial dans une même famille comprenant 65 membres et s'étalant sur cinq générations.

Ailleurs qu'en Europe, les observations sont également nombreuses et en Amérique du Sud les premières observations ont été rapportées en 1953 par PIERINI (n° 103) et en 1957 par CASALA et ABULAFIA (n° 19).

BUT DE NOTRE TRAVAIL

Le point de départ de notre travail est l'observation d'une malade âgée de 43 ans, vue dans le service de Dermatologie du Professeur D. COLOMB à l'Hôtel-Dieu de LYON. Cette femme venait consulter pour une récurrence d'une dermatose des plis inguinaux et génitaux, affection qu'elle supportait depuis de nombreuses années et pour laquelle elle avait déjà consulté plusieurs médecins. C'est alors que pour la première fois seulement fut porté le diagnostic de pemphigus bénin chronique familial de Hailey-Hailey.

A l'occasion de ce cas typique nous avons essayé de revoir certains aspects et certaines particularités de cette affection. En 1954, DUPERRAT inspira la thèse de CUZIN sur ce sujet (n° 30), qui, à la lecture de plus de 60 observations, passait en revue dans un mémoire important et précis, les principaux caractères de cette dermatose. Etudiant les traits cliniques, les caractéristiques histologiques, les particularités génétiques, il s'intéressait surtout aux relations de la maladie avec la forme bulleuse de la maladie de Darier. Si à cette époque l'affection commençait à être bien connue en Europe, les cas

publiés étaient encore fort peu nombreux et CUZIN s'était appuyé essentiellement sur la littérature nord-américaine. C'est pourquoi il nous a paru intéressant 13 ans après de reprendre la question mais en se référant à 54 observations de source uniquement européenne. Notre but étant d'une part de confirmer la description faite par Hugh et Howard Hailey et d'autre part, de chercher, si depuis, quelque trait ou particularité nouvelle ne s'était fait jour. Mais ceci n'exclut évidemment pas de notre travail les publications nord-américaines dont le nombre depuis 1954 est venu enrichir considérablement le dossier de cette affection ; recherches notamment en ce qui concerne l'histologie, l'étiopathogénie et la génétique de la maladie, points auxquels nous nous sommes particulièrement attachés.

L ' O B S E R V A T I O N

- Observation n° 680

Madame C... Cécile âgée de 43 ans vient à la consultation du Professeur COLOMB pour la première fois le 25 avril 1967 pour une dermatose siégeant à la face interne des cuisses et aux plis génito-cruraux, sur le pubis et le périnée. Elle avait consulté auparavant un médecin qui avait fait appliquer sur les lésions une pâte au Podophyllin, laquelle avait provoqué des brûlures d'une part et une relative extension des lésions d'autre part. Inquiète, la malade venait consulter. Devant ces lésions suintantes très irritées par ce produit, aucun diagnostic n'était possible ; on pouvait émettre de multiples hypothèses, même celle de pemphigus végétant. Un traitement local calmant fut prescrit et on conseilla à la malade de se remontrer quelques temps après.

L'interrogatoire révéla que l'affection dont elle souffre débuta à l'âge de 31 ans, il y a maintenant 12 ans, peu après la naissance de son deuxième enfant. Les premières lésions siégeaient à la face interne des cuisses avec extension progressive vers les plis génito-cruraux et inguinaux. Gênée par un prurit intense, surtout nocturne, les récurrences étaient fréquentes. Elle avait consulté de nombreux médecins qui tous l'avaient traitée pour des "verrues planes" ; les thérapeutiques administrées furent variées : azote liquide, neige carbonique, crèmes diverses à base de corticoïdes et d'antibiotiques associés ; l'une d'elles toutefois contenant comme antibiotique de la Néomycine l'avait, paraît-il, beaucoup améliorée.

N'ayant jamais obtenu de guérison complète, elle consulta il y a 5 ans, à GENEVE, ville peu éloignée de sa résidence, un spécialiste des affections

cutanées qui pratiqua une biopsie et sur l'histologie émit l'hypothèse d'une maladie de Darier, mais ne revit pas la malade.

La malade est revue le 5 juin 1967 par le Professeur COLOMB, les lésions constatées la première fois sont beaucoup moins irritées et se présentent comme des placards érythémateux, macérés et suintants, nettement délimités avec, à leur périphérie, de nombreuses petites vésico-bulles. Par ailleurs, la malade signale qu'entre temps de nouvelles lésions sont apparues, localisées au creux des aisselles, région qui jusqu'à présent n'avait jamais été touchée ; elles sont constituées par quelques petits bouquets de vésico-bulles très localisées, reposant sur un fond érythémateux.

Devant ce tableau, le Professeur COLOMB porte le diagnostic de Pemphigus de Hailey-Hailey et fait hospitaliser la malade 48 heures afin de pratiquer des examens complémentaires dont une biopsie pour confirmation histologique.

LES ANTECEDENTS PERSONNELS

Rien de particulier dans l'enfance, à l'exception d'une appendicectomie. Par contre, à l'âge adulte, antécédents chargés sur le plan pulmonaire et obstétrical.

La première grossesse se solde par une fausse couche spontanée à 3 mois et demi. En 1947, au 4ème mois de sa seconde grossesse : hospitalisation pour une pleurésie gauche dont la nature n'a pu être précisée. Accouchement normal.

En 1948, rechute pleurale dont l'étiologie est tuberculeuse ; on découvre à cette occasion des lésions parenchymateuses au sommet gauche. Pneumothorax. Nouvelle grossesse qu'on stoppe médicalement à 1 mois et demi devant le mauvais état général.

En 1950, lésions parenchymateuses au sommet droit, nouveau pneumothorax.

En 1954, grossesse et fausse couche spontanée à 3 mois et demi.

En 1955, nouvelle grossesse et accouchement normal, mais suivi par une rechute pulmonaire droite.

En 1957, nouvelle grossesse, accouchement normal. Depuis cette date, elle n'a pas présenté de récidives pulmonaires ; elle est d'ailleurs suivie très régulièrement. A noter que son mari avait présenté une tuberculose en 1939 avec rechute en 1951.

L'EXAMEN SOMATIQUE

Obésité (1 m 59 pour un poids de 77 kgs).

Tension artérielle : maxima 15 et minima 9,5

L'exploration des divers organes et appareils ne révèle rien de particulier, si ce n'est une lombalgie droite avec sciatalgie du même côté, apparue à la suite d'un faux mouvement il y a 3 semaines. Il existe une raideur vertébrale avec scoliose dorso-lombaire, mais sans signe déficitaire. Pas de signe de Lasègue. La malade est montrée à un rhumatologue qui prescrit de l'aspirine, des séances de kinésithérapie et conseille le port d'un lombostat.

L'EXAMEN DERMATOLOGIQUE

Il montre tout d'abord de vastes lésions à la face interne des cuisses, dans les plis inguinaux et génito-cruraux, sur le pubis et la vulve et sur le périnée jusqu'au bord de l'anus. Cette dermatose est faite de placards non infiltrés mais légèrement surélevés, nettement circonscrits, de teinte rouge légèrement violine, d'aspect macéré et suintant et recouverts par endroits de croûtes. A priori cela évoque un intertrigo banal, mais un examen plus approfondi, en s'aidant d'une loupe, permet de voir de très nombreuses petites vésico-bulles ; certaines sont rompues, bordées par une collerette desquamative, laissant ainsi apparaître une érosion suintante, certaines sont coiffées d'une croûtelette jaunâtre.

Ces vésico-bulles siègent à la périphérie des placards érythémateux ; les unes disposées linéairement suivant un axe génitocrural, sur une longueur de 10 centimètres à droite et de 15 centimètres à gauche ; les autres disposées en petits bouquets sur la face interne des cuisses reposant sur un territoire non érythémateux mais légèrement pigmenté. Ces zones de pigmentation représen-

tent les limites extrêmes de la dermatose et sont, comme nous l'explique la malade, des anciens territoires lésionnels. On trouve également quelques petites bulles sur la vulve et même sur l'entrée du conduit vaginal. Sur la face interne des cuisses, perpendiculairement en gros aux plis génito-cruraux, il existe de petites crevasses fines et serrées, plus ou moins parallèles entre elles : ce sont les fissures en rhagades décrites par DEGOS. Au creux des aisselles, à gauche comme à droite, siègent les lésions les plus récentes, constituées par de petits bouquets bien limités de vésico-bulles, non rompues, à contenu clair ou légèrement trouble ; elles reposent sur une base quelque peu érythémateuse. A l'opposé des autres lésions, elles ne sont pas prurigineuses, leur apparition date d'environ trois semaines.

La malade interrogée sur le rythme des poussées nous précise que : premièrement les lésions ont une tendance extensive peu de jours avant les règles avec exacerbation du prurit ; deuxièmement les poussées sont saisonnières, beaucoup plus importantes en été, bien que les lésions soient améliorées par l'exposition au soleil.

ANTECEDENTS HEREDITAIRES COLLATERAUX ET FAMILIAUX

Ils sont instructifs. Son père est décédé à l'âge de 74 ans d'une embolie, il était atteint de la même affection. Les lésions étaient localisées à la partie postérieure du cou et peut être aux aisselles autant qu'elle s'en souviene ; les récurrences étaient fréquentes.

De ses deux frères, âgés de 45 et 47 ans, seul l'aîné est atteint ; l'affection qui a débuté vers 30 ans est localisée à la région inguino-scrotale. Lui aussi a consulté de nombreuses fois, mais aucun diagnostic n'a été porté.

Enfin sa fille aînée actuellement âgée de 20 ans n'a aucune lésion mais se plaint constamment d'un prurit important des plis génitaux.

Intéressée par cette petite enquête familiale, la malade a complété cette généalogie et quelques temps après son séjour dans le service, elle nous a fait parvenir les renseignements suivants, renseignements recueillis à la

faveur des vacances qui réunissaient cette famille assez nombreuse mais surtout très dispersée. Il s'agissait de quatre autres membres de la famille qui étaient ou avaient été atteints de la maladie : son grand père paternel décédé, de deux tantes paternelles et d'une cousine au premier degré, toutes les trois vivantes.

Ainsi dans cette famille nous avons 7 cas de pemphigus bénin chronique familial répartis sur trois générations.

EXAMENS PARACLINIQUES

Température : de 36° 8/10 à 37° 4/10

Urines : Ni sucre, ni albumine

Sang : Vitesse de sédimentation 24 mm à la première heure
(Méthode de WESTERGREEN)

: Sérologie (B., Kline, V.D.R.L.) Négative

GR 4 650 000

: Numération GB 7 900

Hb 12.20

VG 0.82

	Poly neutro	59	Lympho.	11
: Formule	Poly éosino	4	Monocyt.	13
	Poly baso	1	Moy. Monocyt.	12

: Electrophorèse sur papier : Protéines totales 77 g/litre

Albumine 56 %

Globulines 44 %

Légère augmentation des Gammaglobulines : 25 ,

: Dosage de la Vitamine A et du Carotène plasmatiques -

Vit. A 120 microgrammes/100 ml (N : 20 à 80)

Carotène 247 microgrammes/100 ml (N : 50 à 300)

: Caryotype (Voir chapitre génétique)

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE (Professeur D. COLOMB)

Coupes : 681.67

PREMIER FRAGMENT : LESION DE L'AISELLE (lésion jeune apparue il y a moins d'un mois)

L'épiderme légèrement épaissi, présente d'une part une hyperkératose de surface et d'autre part des bourgeons interpapillaires massués. Dans la partie médiane de la coupe, l'acantholyse est massive et atteint l'épiderme sur toute sa hauteur, cependant, il n'y a pas formation à proprement parler d'une bulle, car les cellules ont tendance à rester sur place, réalisant l'aspect très évocateur du mur de briques disjointes. Les cellules sont de taille légèrement irrégulière, mais ne présentent pas de signe de monstruosité nucléaire ; certaines ont un protoplasme assez nettement plus éosinophile que la moyenne, mais il est difficile de dire s'il s'agit véritablement d'un processus de dyskératose. En surface, par contre, on trouve à la hauteur de la couche cornée, d'une part quelques cellules dyskératosiques, d'autre part et surtout, de nombreux îlots de parakératose. Aux deux extrémités de la coupe, l'acantholyse est moins massive et on trouve à l'intérieur du corps muqueux de Malpighi des fentes à point de départ suprabasale mais se prolongeant parfois assez haut à l'intérieur du corps muqueux de Malpighi.

En bordure de ces fentes, on trouve un certain nombre de cellules à protoplasme assez fortement éosinophile et de rares cellules au noyau rétracté et dense, mais nulle part on ne trouve l'aspect de grains ou de corps ronds comme dans la maladie de Darier.

Dans le derme, on trouve un infiltrat cellulaire assez dense, en foyers périvasculaires à formule lympho-histio-monocytaire. Sur cette coupe, aspect absolument typique de pemphigus bénin chronique familial.

DEUXIEME FRAGMENT : LESION INGUINALE (lésion plus ancienne)

Le fragment prélevé est assez long, si bien que l'on trouve des lésions

à différents stades.

On retrouve en surface une hyperkératose avec en plusieurs points de grosses lentilles de parakératose. En plusieurs points, on trouve des fentes suprabasales secondaires à un processus d'acantholyse, les cellules qui bordent ces fentes ont ici un aspect normal. A une extrémité de la coupe, l'acantholyse est plus importante et remonte jusque dans les couches cornées qui sont le siège à la fois de parakératose et d'un certain degré de dyskératose. Au voisinage de cette zone, on trouve en plusieurs points des cellules nettement dyskératosiques donnant un aspect de corps ronds. A l'autre extrémité, de la coupe, on trouve dans une zone limitée une prolifération papillaire ; les axes papillaires coupés transversalement sont bordés par une seule couche de cellules et séparés des uns des autres par des amas de cellules acantholytiques. L'aspect réalisé dans ce secteur est celui classique des "VILLI".

Dans le derme, il existe également comme dans la coupe précédente, un infiltrat histio-lymphomonocytaire situé essentiellement dans le derme papillaire autour de vaisseaux parfois dilatés et à parois légèrement épaissies et turgescents.

ETUDE CLINIQUE

FREQUENCE

La maladie de Hailey-Hailey est une dermatose rare, du moins en apparence. Actuellement, la littérature en compte approximativement entre 250 et 300 cas. Cette relative rareté tient au fait que d'une part son pronostic est bénin et que d'autre part on passe souvent à côté du diagnostic ; la littérature est à ce propos fort édifiante, bon nombre de malades ont été soignés pour des affections diverses, telles que : intertrigo banal ou mycosique, eczéma, trichophytie, érythrasma ou verrues planes, jusqu'au jour où le diagnostic exact soit porté. Nous reviendrons sur ce problème à propos des difficultés de diagnostic.

RACE

Peut-on parler de facteur racial ? La presque totalité des observations publiées concernent la race blanche. En 1953, Hailey et Hailey (n° 66) signalaient qu'ils n'avaient jamais rencontré cette affection chez un noir, quoiqu'il y en ait une forte proportion dans la ville où ils résidaient. Mais en 1957, JEWELL et KEY (n° 76) et MACHACEK (n° 87) ont chacun publié un cas de pemphigus bénin chronique familial chez des noirs. L'observation publiée par PELS et GOODMAN en 1939 concernait un sujet de race chinoise ; PALMER et PERRY en 1962 (n° 100) comptaient un chinois parmi leurs malades.

SEXE

Génétiquement, l'affection est héréditaire, non liée au sexe, aussi la répartition des cas suivant le sexe est-elle sensiblement égale.

BECKER et OBERMAYER en 1940 (n° 8) dans une famille dont 27 membres sur 78 étaient atteints de la dermatose avaient la répartition suivante : 12 hommes et 15 femmes.

Dans la thèse de CUZIN en 1954, il y avait 52 hommes pour 47 femmes. En 1959, RAASCHOU-NIELSEN et REYMANN étudiant une famille de 65 membres dont 21 étaient atteints de l'affection, trouvaient 6 femmes pour 15 hommes.

Pour PALMER et PERRY en 1962 (n° 100), la répartition des sexes est sensiblement égale. SANTOIANI en 1965 (n° 117) sur 154 cas répertoriés dans la littérature compte 80 hommes (52 %) pour 74 femmes (48 %).

Dans notre statistique nous trouvons 33 hommes pour 21 femmes.

AGE D'APPARITION DES LÉSIONS

Le début de la maladie se fait en général entre 18 et 30 ans. Sur 18 cas observés dans trois familles par Hailey et Hailey, le plus précoce apparut à 8 ans et le plus tardif à 22 ans, tous les autres répondaient à la règle. CUZIN, sur 45 cas compte un seul cas avant 14 ans et 4 cas après 40 ans ; 36 malades avaient vu leurs lésions apparaître entre 19 et 35 ans. Pour PALMER et PERRY le maximum est entre 15 et 20 ans, après la fréquence diminuerait fortement. SANTOIANI (1965) note que le début des premières manifestations se situe entre 15 et 40 ans pour 3/4 des cas ; entre 20 et 35 ans pour la moitié ; seulement dans 9 % des cas la maladie débute avant 15 ans.

Notre statistique faite sur 45 cas nous a montré que l'âge moyen d'apparition des lésions était de 28,8 ans (26,9 ans pour les hommes, 32, 3 ans pour les femmes). L'âge d'apparition le plus tardif étant 53 ans, le plus précoce 21 jours ; il s'agit d'un cas rapporté par GÖNCZOL (1962 n° 52) chez un enfant de 6 ans ; les premières lésions étaient apparues 21 jours après la naissance ; son grand père était aussi atteint.

En 1960, TEMINE (n° 126) publie l'observation d'un sujet de 20 ans qui aurait eu sa première poussée à 18 mois, la seconde à 6 ans, la suivante au régiment. Parmi tous les cas que nous avons passés en revue, ce sont les deux seuls où le début de la maladie se situe dans l'enfance. En effet, un bon

critère diagnostique de l'affection et bon nombre d'auteurs sont d'accord sur ce point, est son apparition après la puberté, à partir de la quinzième année. Nous comptons 10 cas avant 20 ans, 16 cas de 20 à 30 ans et 20 cas après 30 ans.

LES LÉSIONS DERMATOLOGIQUES TYPIQUES

Le début de la maladie est caractérisé par la constitution d'un placard érythémateux et parfois d'aspect papuleux sur lequel va se former la bulle qui est la lésion élémentaire. Mais cet érythème et ces placards papuleux ne sont pas forcément constants et les bulles peuvent se voir sur une peau apparemment saine. Cette vésico-bulle de quelques millimètres de diamètre, est au début plus ou moins flaccide avec un toit finement plissé ou ridé. C'est sur les faces latérales du cou que cet aspect est des plus évocateurs. Son contenu est clair, se troublant peu à peu pour devenir plus ou moins purulent. Rapidement la bulle va se rompre laissant apparaître une surface érodée, rouge humide bordée par une fine collerette desquamative. Cette érosion exsude du sérum qui se coagule à l'air libre et recouvre l'emplacement de la vésicule d'une croûte jaunâtre, d'aspect mélicérique, rappelant l'impétigo.

L'éruption est formée de plusieurs éléments vésiculo-bulleux groupés et reposant sur leur fond érythémateux, et qui dessinent des cercles ou des arcs de cercle. Alors que les éléments initiaux guérissent, très vite apparaissent de nouveaux éléments à la périphérie, laissant un centre sec avec une bordure circonscrite. Cette rapide multiplication des éléments en périphérie aboutit à la formation d'un placard bien limité, à contours circulaires de quelques centimètres de diamètre, de teinte rouge légèrement violine recouverts par endroits de croûtes ou de lambeaux épidermiques desséchés, plus ou moins fissurés, suintants, surtout dans les régions des plis où la macération est intense. Ils sont superficiels peu ou pas infiltrés, mais leurs bords circonscrits sont légèrement surélevés et marqués par un liseré desquamatif ; ils semblent minés par en-dessous avec quelques soulèvements phlycténulaires flasques. Dans certains cas, le placard sèche rapidement et s'efface en 2 à 3 semaines. Le plus souvent, alors qu'il cicatrise au centre, il va s'étendre par la périphérie et les festons, les circins qu'il dessine, peuvent rappeler une trichophytie, un impétigo circonscrit ; nous reparlerons de ces aspects trompeurs lors du diagnostic.

A NOMBRE DE CAS REPERTORIES : 54 cas

- Femmes : 21 cas
- Hommes : 33 cas

B AGE OÙ FUT PORTE LE DIAGNOSTIC : (précisé dans 47 cas)

- Age moyen global : 46, 06 ans
- Age moyen des femmes : 52, 1 ans
- Age moyen des hommes : 41, 9 ans
- Le plus jeune : 6 ans
- Le plus âgé : 74 ans

C DATE D'APPARITION DES LÉSIONS : (précisée dans 45 cas)

- Age de début moyen global : 28, 8 ans
- Age de début moyen chez les femmes : 32, 3 ans
- Age de début moyen chez les hommes : 26, 9 ans
- Age de début chez le plus jeune : 21 jours
- Age de début chez le plus âgé : 53 ans

- Nombre de cas apparus avant 20 ans : 9 cas
- Nombre de cas apparus entre 20 et 25 ans : 13 cas
- Nombre de cas apparus entre 25 et 30 ans : 3 cas
- Nombre de cas apparus après 30 ans : 20 cas

Tableau I

Résultats concernant l'âge

Dans les régions inguino-crurales et aux aisselles, le placard forme souvent une large nappe humide, croûteuse, assez uniforme et surtout peu spécifique évoquant plutôt un intertrigo banal. Pourtant dans ces régions des plis il existe un signe très évocateur décrit par DEGOS (n° 31) et sur lequel il insiste beaucoup. On peut en effet observer des fissures linéaires, multiples et plus ou moins parallèles entre elles, radiées ; elles suivent les plis cutanés ou bien sont orientées selon un des axes de la plaque. Ces érosions discontinues sont rouges, parfois un peu purulentes, elles fendillent la surface de la lésion, formant des crevasses et DEGOS parle de fissures en rhagades. Chez notre malade, ce signe était très caractéristique et chez elle les fissures étaient disposées surtout suivant les plis génito-cruraux. Au cours de nos recherches bibliographiques, nous n'avons trouvé cet aspect décrit que dans peu de cas, seuls BOLGERT (n° 12) en 1957, GRUPPER (n° 61) en 1961, TEMIME (n° 124) et SANTOIANNI (n° 117) en 1965 le signalaient. Soulignons l'importance de ce signe qui peut permettre d'orienter le diagnostic dans une région où les lésions ont un aspect rarement typique car des facteurs multiples comme la macération, les frottements et les surinfections les dénaturent.

La rémission des lésions se fait sans laisser de cicatrices à l'exception d'une pigmentation résiduelle qui elle-même peut s'estomper mais si d'autres poussées surviennent peu de temps après, les nouvelles lésions peuvent apparaître au sein de ces plaques pigmentées.

LES LOCALISATIONS TYPIQUES ET ATYPIQUES DE LA MALADIE

Les manifestations de la maladie obéissent à des localisations assez précises et la plupart ont pour siège les régions des grands plis et les zones d'attrition. Notre statistique faite sur 54 cas a montré par ordre de fréquence la répartition suivante : aisselles (51 %) ; faces latérales du cou (37 %) ; plis inguinaux et génito-cruraux (33 %) ; région génitale (29 ,) ; face interne des cuisses (13 %).

En 1965, SANTOIANNI (n° 117) trouve le même ordre de fréquence sauf pour l'atteinte des faces latérales du cou qu'il place avant l'atteinte des aisselles. Le cou représente l'endroit où les lésions sont les plus pures.

occupant les parties latérales, au niveau de la saillie du trapèze et aussi la nuque ; sa face antérieure est exceptionnellement atteinte. Dans la thèse de CUZIN sur 50 cas, le cou est atteint dans 43 cas. PALMER et PERRY (n° 100) qui ont suivi 23 malades de 1940 à 1959 notent également que le cou et la région axillaire sont les zones les plus fréquemment atteintes aussi bien pour les lésions de début que pour les récidives.

Pour KOROSSY (1956 n° 79) l'incidence relative des zones atteintes était la suivante : cou : 39 %, plis : 27, 4 % ; tronc : 17, 1 % ; extrémités : 9, 3 % ; tête : 7, 2 %.

Mais à côté de ces sièges de prédilection, d'autres localisations peuvent se rencontrer et nous les avons classées sous la rubrique : sièges atypiques de la maladie. Il s'agit d'éventualités possibles mais non communes. Elles sont peu fréquentes et la plupart du temps elle ne sont heureusement pas isolées. GRUPPER en 1961 (n° 61) rapporte une observation avec début des lésions aux plis du coude et au pli interfessier, zones rarement atteintes, mais en même temps il existait des lésions aux aisselles. Quelquefois, cependant, la maladie peut débiter dans une zone peu typique, risquant ainsi d'égarer le diagnostic, et CANIZARES (n° 17) en 1962 rapporte le cas d'une femme de 45 ans porteuse d'une maladie de Hailey-Hailey typique, chez qui les lésions étaient apparues pour la première fois à l'âge de 20 ans au cuir chevelu et ce n'est que quatre ans plus tard qu'il y avait eu une extension des lésions aux régions rétro-auriculaires, aux creux axillaire, aux plis inguinaux et à la vulve.

Ces localisations atypiques sont nombreuses et éparses. Pour la tête on a rapporté des atteintes du front (GÖNCZÖL), du cuir chevelu (RIBUFFO, CANIZARES) des régions rétro-auriculaires (LYLES, CANIZARES) et même de la barbe (PIERARD et KINT).

Le tronc, du fait des lésions fréquentes au cou et aux aisselles, peut être atteint sans localisation bien précise ; SANTOLANNI note des lésions de la région scapulaire et de la région lombaire ; d'autres signalent des lésions du thorax. Enfin, FASAL, SANTOLANNI rapportent des atteintes de l'ombilic et de la région péri-ombilicale. Les plis sous-mammaires sont plus fréquemment cités (HABER et FORMAN, GRUPPER, BELTRANI, SANTOLANNI) ; le pli interfessier peut être

	NOMBRE	%
<u>COU</u>		
Faces latérales du cou	27	50
Nuque	20	37
	7	13
<u>TETE</u>		
Front	4	7,3
Cuir chevelu	1	
Barbe	1	
Région rétroauriculaire	1	
<u>TRONC</u>		
dos (sans précision)	13	24
Région scapulaire	4	
Thorax	3	
Ombilic	2	
Tronc	2	
Région lombaire	1	
	1	
<u>AISSELLES</u>		
	28	51
<u>FACE INTERNE DES CUISSES</u>		
	7	13
<u>PLIS</u>		
inguinaux et génito-cruraux	24	44
interfessier	18	33
sous-mammaire	2	
	4	
<u>REGION GENITALE</u>		
Scrotum	16	29
Vulve	7	
Anus et péréal	2	
Périnée	2	
	5	
<u>DIVERS</u>		
Coudes	4	
Creux poplités	2	

Tableau II

Résultats concernant les localisations

aussi intéressé (GRUPPER). Pour les membres, SANTOLIANI MASCARO signalent une atteinte des plis du coude, HOPKINS celle de la face dorsale des mains, GRUPPER des discrètes lésions des espaces interdigitaux, BELTRANI, MASCARO ont vu des localisations aux creux poplités.

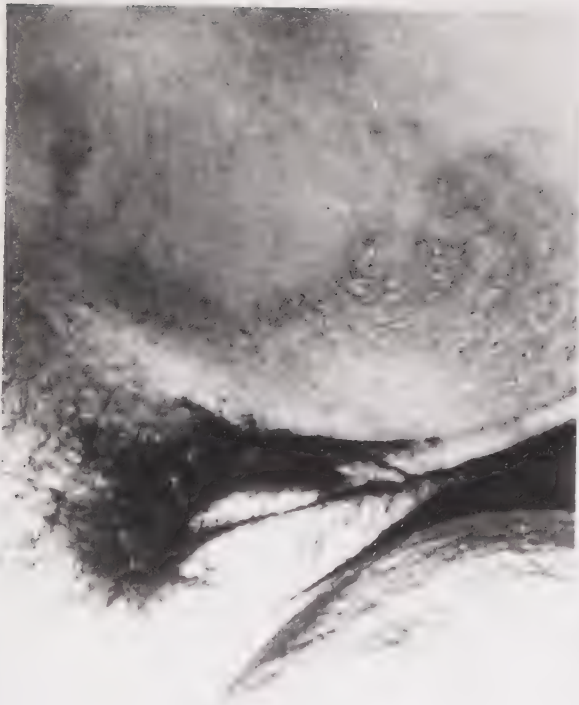
Quant aux localisations génitales si elles sont communes surtout au scrotum et au périnée, elles le sont déjà moins pour la vulve et l'anus. ROSENTHAL en 1948 (n° 113) rapporte le cas d'un malade très gêné par des lésions groupées autour de l'anus.

Classiquement, les muqueuses ne sont pas atteintes et au cours de notre introduction, nous avons signalé l'observation de HÜBNER en 1937 sur un pemphigus d'évolution bénigne chez le frère et la soeur, localisé à la muqueuse buccale et laryngée en précisant qu'il était difficile de le retenir comme un pemphigus de Hailey-Hailey ; mais récemment de telles atteintes ont été décrites. GOMEZ ORBANEJA (1960) dans un cas, FISCHER et NIKOLOWSKI (1963) dans trois cas rapportent une atteinte de la muqueuse buccale ; SCHNEIDER, FISCHER et WIEHL (1966) publient un cas de pemphigus bénin chronique familial chez une femme de 52 ans, dont la mère avait été précédemment traitée pour la même affection. La particularité de ces deux cas est que chez la mère avait été décrit, pour la première fois dans cette maladie, une atteinte de la muqueuse buccale, et chez la fille, une érosion de même nature existait au palais et au larynx, intéressant le sinus piriforme gauche. FISCHER et NIKOLOWSKI en 1963 avaient une malade qui, en plus de l'atteinte buccale, présentait des lésions conjonctivales. CARPENTER et ses collaborateurs ont signalé une localisation à la muqueuse anale. DEGOS (1967) rapporte chez un malade celle de la demi-muqueuse balanique. Les atteintes vulvaires se voient plus fréquemment, rappelons que notre malade présentait de telles lésions sur la vulve et le début du conduit vaginal.

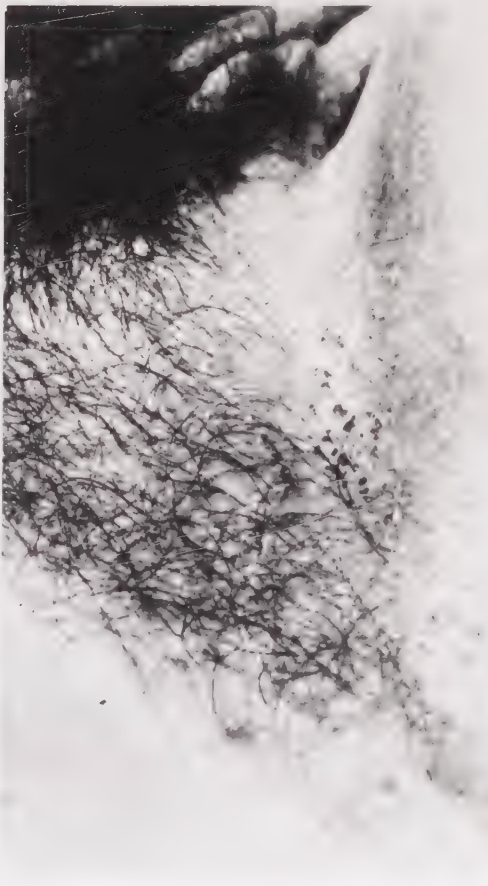
Il faut noter que les phanères sont toujours respectés.

FORMES ET LESIONS ATYPIQUES

La longue énumération qui précède concernant les différents sièges possibles de la maladie montre qu'il existe d'une part des zones de prédilection et que d'autre part les lésions peuvent se voir partout à l'exception des



des lésions inguino-vulvaires



inguinales
la présence des fissures (signe de DEGU)



Lésions récentes de l'aisselle



Vue à un plus fort grossissement
des fissures sur les lésions inguinales

phanères.

Mais il ne faut cependant pas oublier que, malgré la grande diversité des localisations, une caractéristique fondamentale de la maladie est de rester localisée très longtemps à un ou plusieurs territoires précis et pouvant varier suivant les individus. L'affection ne débute souvent qu'à un seul endroit et l'extension ne se fait qu'après de nombreuses récurrences, témoignant ainsi de l'ancienneté de la dermatose. Cette extension lente, progressive et tardive peut aboutir à des formes généralisées qui sont malgré tout très exceptionnelles DEGOS et CIVATTE (1967 n° 33) ont rapporté un cas de pemphigus de Hailey-Hailey à éléments disséminés. Il s'agissait d'un malade âgé de 70 ans, chez qui l'affection apparue il y a 28 ans et localisée à la base du cou, récidivant toujours au même endroit à intervalles irréguliers. La dernière poussée avait débuté en 1966 par des éléments inguinaux et sus-pubiens et s'était progressivement étendue pour réaliser une dermatose généralisée, prédominant au niveau des flancs et des grands plis où il n'existait plus aucune zone de peau saine. Les zones axillaires, inguinales et interfessières étaient l'objet d'une macération intense. Il existait également des lésions sur la poitrine, le cou, les membres supérieurs, les membres inférieurs et avec participation muqueuse au niveau du gland. Ces lésions cliniquement typiques furent confirmées par l'histologie.

Dans l'observation de GOUGEROT et ALLEE en 1933 et par laquelle GOUGEROT revendique la priorité de la maladie, il s'agissait aussi d'une forme disséminée mais étant donné ses particularités, nous y reviendrons lors de l'étude des problèmes de diagnostic. En effet, dans ces quelques pages cliniques, nous voulons uniquement décrire la forme commune et typique de la dermatose, forme dite de Hailey-Hailey. Nous avons délibérément laissé de côté l'étude des lésions atypiques qu'on peut rencontrer et qui prêtent alors à confusion. Lésions dont les caractères rappellent ceux de la dyskératose folliculaire ; publications dans lesquelles les deux affections sont associées ; toutes ces formes atypiques qui viennent alimenter les discussions et les querelles nosologiques seront développées plus loin, lorsque nous serons amenés à parler des rapports entre maladie de Hailey-Hailey et maladie de Darier.

LE PRURIT

L'affection est volontiers prurigineuse. La venue des lésions peut être accompagnée de prurit mais quelquefois il peut même précéder l'apparition des lésions (BELTRANI). Son intensité est variable et dépend de la nervosité du sujet ; NORRLIND et BLUMENTHAL (1949 n° 96) citent le cas d'une malade dont le prurit était tel qu'il empêchait tout sommeil et n'était pas sans retentir sur son psychisme. CUZIN dans sa thèse le note 16 fois sur 50 ; dans notre statistique il apparaît 24 fois sur 54. Le prurit est beaucoup plus intense l'été ; au niveau des zones suintantes et macérées, en particulier aux plis inguinaux, viennent s'ajouter des sensations de gêne et de cuisson.

LE SIGNE DE NIKOLSKY

Le décollement épidermique provoqué par pression ou friction, appelé signe de NIKOLSKY, est diversement retrouvé suivant les auteurs. (HABER et RUSSEL, BOLGERT). CUZIN dans sa thèse le note 11 fois sur 50 ; dans nos 54 observations répertoriées, il a été recherché seulement dans 20 cas et n'a été trouvé positif que trois fois : ajoutons qu'il n'existait pas chez notre malade.

DE GRACIANSKY à plusieurs reprises (1965, 1967) l'a trouvé positif à la périphérie des placards lésionnels où le sparadrap lorsqu'on l'enlevait provoquait de grands décollements cutanés, ce fait est également signalé par PIERINI (n° 103). Des auteurs ont remarqué qu'il est parfois positif sur d'anciennes lésions guéries, aux sièges de prédilection des poussées (SHELLEY et PILLSBURY).

L'ETAT GENERAL

Il est toujours bien conservé, si parfois il y a fièvre, asthénie, baisse de l'état général, c'est parce qu'une surinfection est venue se surajouter ; c'est également dans les d'infections secondaires qu'on peut trouver des ganglions tributaires des territoires infectés.

Les malades reprochent surtout à l'affection la gêne sociale qu'elle entraîne. En plus du préjudice esthétique, les vastes zones érodées, suintantes, macérées et parfois infectées dégagent une odeur fétide (PALMER et PERRY,

	:
	:
	:
<u>PRURIT</u>	:
	:
Absent ou non signalé dans	: 30
Présent dans	: 24
	:
<u>SIGNE DE NIKOLSKY</u>	:
	:
Non précisé	: 34
Positif	: 3
Négatif	: 17
	:
<u>NOTION DE RYTHME SAISONNIER</u>	:
	:
Trouvée dans	: 21
Aggravation dans	: 19
Aggravation en été	: 16
Aggravation en automne	: 1
Aggravation au printemps	: 1
Aggravation en hiver	: 1
	:
	:

Tableau III

Fréquences du prurit du signe de Nikolsky

et du facteur saisonnier

BOLGERT) ; enfin préjudice financier causé par des poussées incessantes ou périodiques qui chaque fois nécessitent des soins, des pansements nombreux ainsi qu'un entretien vestimentaire accru.

EVOLUTION

FREQUENCE DES POUSSEES

L'évolution est bénigne, le pronostic est bon, mais la maladie est essentiellement récidivante. Les périodes de rémission spontanée varient largement suivant les sujets. La durée d'une poussée non irritée secondairement est

d'ordinaire de 3 à 8 semaines. Au début du cours de la maladie, les rémissions sont en général assez longues et les malades ne présentent des lésions en activité que trois à quatre semaines, deux ou trois fois par an. Puis les rémissions diminuent alors que les poussées se multiplient, devenant parfois même subintrantes. Ce passage progressif à la chronicité est retrouvé très souvent. PALMER et PERRY qui ont suivi 23 malades sur une période de 20 ans ont remarqué que les symptômes n'ont aucune tendance à diminuer avec l'âge. Pour DUPERRAT (Thèse de CUZIN) l'intensité des lésions va de pair en générale avec l'ancienneté des lésions. Notre malade chez qui l'affection remonte à une douzaine d'années, les lésions n'ont aucune tendance à la régression, au contraire, puisque récemment en sont apparues de nouvelles au creux des aisselles zones qui jusqu'à présent étaient restées indemnes.

LE FACTEUR SAISONNIER

Nombreux sont les cas où l'évolution est influencée par le rythme des saisons. Ces variations saisonnières ont été soulignées par plusieurs auteurs (GOLD, KREMER et PRAGGEN), DUPERRAT (Thèse de CUZIN) sur 27 cas trouve six fois de nettes recrudescences estivales. Dans tous les cas rapportés par les auteurs italiens (BELTRANI, SANTOLIANI) l'été apparaît comme une période néfaste où les récides sont de règle ; fait aussi confirmé par PALMER et PERRY. Nous retrouvons cette particularité dans 21 cas : dans 19 cas il s'agit d'une aggravation se répartissant ainsi : été 16 cas, automne, printemps et hiver : 1 cas.

En fait le facteur déclenchant n'est pas à rechercher semble-t-il dans l'alternance des saisons ou dans l'action directe du soleil car les lésions sont cachées par les vêtements, mais plutôt dans la chaleur qui augmente la sudation provoquant une macération et une irritation intenses dans les zones d'attrition et les plis. L'exposition solaire (action des ultra-violets) était bénéfique à notre malade.

LES FACTEURS HORMONAUX, TRAUMATIQUES ET INFECTIEUX EN TANT QUE FACTEURS DECLENCHANTS

D'autres facteurs peuvent également influencer l'évolution de l'affection, entre autres les facteurs hormonaux. LYLES et KNOX (1958 n° 86) citent le cas d'une de leurs malades chez qui l'affection localisée uniquement à la vulve, se manifestait seulement pendant la grossesse et disparaissait après l'accouchement. PALMER et PERRY notent l'incidence de la grossesse dans trois cas, avec aggravation dans deux cas et dans un : amélioration. PIERARD et KINT (1964 n° 102) rapportent qu'une de leurs malades voyait apparaître de nouvelles bulles quelques jours avant les règles, c'est aussi le cas de notre malade qui, lorsqu'elle est en poussée, constate une nette exacerbation au moment des règles. BELTRANI signale que chez une femme de 49 ans l'affection s'était déclenchée avec la survenue de la ménopause.

Le facteur traumatique peut aussi avoir une incidence sur le cours de la maladie ; son rôle est certain, expliquant les localisations aux zones de frottement, mais nous reprendrons plus longuement ce point lors de l'étude expérimentale.

LACROUX (1956 n° 80) rapporte une observation où le malade racontait que les périodes de rémission les plus longues étaient celles où il portait des chemises à col ouvert. PIERARD et KINT ont eu deux de leurs malades chez qui les traumatismes même légers déclenchaient une nouvelle poussée.

Enfin le facteur infectieux peut également modifier ou déclencher une poussée de pemphigus de Hailey-Hailey.

En 1967, MASCARO (n° 90) a publié l'observation d'une femme chez qui la maladie était survenue quelques jours après une vaccination antivariolique, plus tard une poussée très grave était peut être à mettre sur le compte d'une virose surajoutée (type zona - varicelle) et il concluait au rôle déclenchant des agressions virales dans les poussées de pemphigus bénin chronique et familial.

Mais ce facteur infectieux intervient surtout secondairement et il faut plutôt le considérer comme une complication fréquente de la maladie.

COMPLICATIONS

Nous avons déjà au début de ce chapitre signalé les difficultés de diagnostic, précisant que très souvent les maladies étaient confondues pour une toute autre affection. Ceci vient du fait que les lésions anavirales et typiques de la dermatose ne restent pas pures mais très vite se surinfectent.

La surinfection est la complication majeure qui très vite modifie le tableau clinique et rend tout diagnostic impossible. On conçoit très bien l'importance du facteur microbien quand on sait que les lésions la plupart du temps siègent dans des zones où la transpiration et la macération sont intenses. Aussi l'aspect microbiologique de la maladie a été particulièrement bien étudié, certains auteurs ont mis l'accent sur son importance dans l'extension des lésions, d'autres même, devant l'emploi avec succès des antibiotiques, l'ont considéré comme facteur étiopathogénique (LOEWENTHAL 1959 n° 85), mais nous reviendrons plus longuement sur ce point lors de l'étude expérimentale.

Le problème de l'infection secondaire paraît assez bien démontré avec la production d'acantholyse et la formation de fentes. Il en résulte une solution de continuité dans la barrière épithéliale et la plupart des défenses épidermiques naturelles contre les bactéries sont détruites. Avec la présence de transudation de sérum, le plus important facteur anti-microbien d'assèchement ne peut pas être actif. Les lipides épidermiques sont balayés et n'inhibent plus la pousse quelle que soit la contribution des effets anti-bactériens. Le matériel solide et la barrière électrique sont aussi détruits (PALMER et PERRY). La perte de la capacité antibactérienne en plus de l'adjonction de sérum comme milieu de culture conduit inévitablement à une pousse bactérienne.

Dans le pemphigus bénin chronique et familial, le micro-organisme le plus constamment cultivé à partir des lésions a été le staphylocoque doré (coagulase positive) (LYNCH, SHELLEY, AYRES, et ANDERSON), Hailey et Hailey avaient réussi à cultiver un streptocoque à chaîne courte. D'autres ont trouvé des surinfections à levures avec notamment du Candida Albicans (RUSSEL et ANDERSON, TELFER, BURNS et REED)

PIERARD et LINT signalent que les examens bactériologiques pratiqués chez leurs malades avaient montré la présence de germes divers : staphylocoque

doré, staphylocoque blanc, streptocoque hémolytique, bacilles coliformes et *Candida Albicans*.

MASCARO en 1967, dans une observation dont nous avons déjà parlé plus haut, avait constaté la survenue d'une pustulose virale chez une femme porteuse d'un pemphigus de Hailey-Hailey. Cette pustulose avait conditionné une récurrence de l'affection. Le cytodiagnostics montra, outre les cellules acantholytiques, des cellules ballonnantes typiques ; la biopsie révéla des cellules spécifiques d'une virose. Il ne s'agissait pas d'herpès (inoculation à la cornée de lapin négative). On hésita entre varicelle et zona ; on opta pour ce dernier en raison de l'existence de zones d'hypoesthésie à tous les modes et de topographie radiculaire.

Quelle relation y a-t-il entre les bactéries et l'affection ?

On sait très bien qu'à partir de peaux dermatosiques, on peut isoler des germes pathogènes non saprophytes, en particulier le staphylocoque doré et le streptocoque bêta-hémolytique. Ces germes participent-ils à l'évolution de la maladie ? Le nier revient à rejeter l'existence de l'infection secondaire dont-il faut bien reconnaître qu'elle peut intensifier et prolonger l'affection.

LE LABORATOIRE

Les examens de laboratoire apportent peu de renseignements, ils sont en général négatifs ou non probants.

La crase sanguine ne subit pas de modification évidente. MIESCHER trouva 6 % d'éosinophiles dans le sang périphérique. Une polynucléose des neutrophiles est beaucoup plus fréquemment constatée, mais il s'agit alors de cas infectés secondairement.

On a invoqué à plusieurs reprises le rôle de la vitamine A ; en fait le taux sanguin en vitamine A est en général normal.

Dans notre observation, le dosage effectué a montré :

Vitamine A : 120 microgrammes/100 millilitres et carotène : 247 microgrammes/100 millilitres, taux qui sont normaux.

Certains auteurs ont trouvé des taux abaissés (ZORN et collab.)
DEGOS (n° 33) dans une publication de 1967 avait un malade qui présentait un
effondrement sérique de la vitamine A et la vitamine C.

NORRLIND et BLUMENTHAL ont pratiqué des patch-tests à l'iodure de potas-
sium, ils ont été négatifs, mais cet examen a été pratiqué par peu d'auteurs.

Enfin les autres investigations paracliniques ont donné des résultats
négatifs ou offrant peu d'intérêt (sérologie négative, pas de porphyrine dans
les urines, recherches toxidermiques négatives).

ETUDE HISTOLOGIQUE

I LES DONNEES DE LA MICROSCOPIE OPTIQUE

"C'est un critère histologique, l'acantholyse qui caractérise les affections groupées sous le nom de pemphigus et qui a permis de les séparer des autres dermatoses bulleuses avec lesquelles elles étaient autrefois confondues.

L'acantholyse est une forme de ségrégation cellulaire par lyse des ponts d'union des cellules malpighiennes. Elle n'est absolument pas pathognomonique des pemphigus, mais doit être différenciée d'autres processus pathologiques, responsables du défaut de cohésion des éléments du corps muqueux tels que dyskératose (maladie de Darier, certaines formes de kératose sénile et d'épithélioma spino-cellulaire) et dégénérescence ballonnante (herpès, zona, varicelle)" J. CIVATTE (n° 25).

Voici comment DUPONT en 1951 brosse le tableau histologique du pemphigus de Hailey-Hailey.

"La lésion du pemphigus familial héréditaire bénin se présente au microscope sous l'aspect d'une bulle intra-épidermique. Cette cavité est le résultat d'une véritable dissociation de tout l'ensemble du corps muqueux, aussi a-t-elle une forme extrêmement irrégulière. Le plancher de la bulle est formé par la couche des cellules germinatives à laquelle adhèrent encore, par place, quelques cellules épineuses. Son toit est fait de trois à quatre couches de cellules aplaties, parakératosiques, auxquelles sont attachées de-ci de-là quelques groupes de cellules épineuses. Entre ces deux parois flotte librement

la plus grande partie des cellules du stratum filamentosum, isolées ou réunies en petits groupes. Il est aisé de reconnaître le mécanisme de cette désorganisation de l'épiderme. Les cellules épithéliales augmentent légèrement de volume. Leur protoplasme s'homogénéise et se colore moins bien. L'appareil filamenteux semble fondre et disparaît d'ordinaire de façon totale ; parfois il se rétracte autour du noyau en une sorte de couronne. Le noyau grossit également mais conserve une forme régulière. Le réseau chromatinien moins serré, paraît plus clair, tandis que les nucléoles s'hypertrophient. Les éléments ainsi modifiés restent pendant un certain temps accolés les uns aux autres. L'effacement des espaces intercellulaires consécutifs à l'augmentation de la taille des cellules donne au tissu l'apparence d'un carrelage. Puis peu à peu les cellules privées de leurs moyens d'union s'écartent les unes des autres, et finalement le stratum filamentosum se résout, selon l'expression imagée de CIVATTE en une sorte de boue d'éléments indépendants. Les cellules devenues libres gardent pour la plupart leur vitalité. La conservation intacte de leur taille, de leur morphologie générale et de leur capacité de se diviser suivant le mode mitotique jusqu'au voisinage du toit de la bulle le prouvent à suffisance.

Exceptionnellement l'une d'elles évolue vers la kératinisation et en passant par les phases successives du processus dyskératosique aboutit au grain amorphe. Du côté du derme on note seulement la présence de quelques cellules inflammatoires dans les couches supérieures du chorion.

Dans certaines biopsies, on voit deux bulles superposées : elles sont séparées seulement par quelques assises de cellules parakératosiques. Le processus pathologique a donc subi une atténuation momentanée mais n'a pas été interrompu de façon complète".

Depuis, d'autres auteurs ont étudié les caractères histologiques de la maladie, travaux qui sont venus confirmer ou compléter cette description qui eut l'avantage de mettre en lumière les caractères histologiques fondamentaux ; caractères que nous allons maintenant reprendre un par un.

HYPERKERATOSE ET PARAKERATOSE

Au-dessus de la bulle, l'épiderme peut présenter une couche cornée

hyperkératosique à laquelle restent attachés des îlots de cellules malpighiennes ainsi que quelques assises d'éléments parakératosiques. Cette parakératose de surface est signalée par bon nombre d'auteurs (CIVATTE J., PIERARD, DEGOS, DUPERRAT, DE GRACIANSKY). Parfois pourtant, selon SACHS (1947 n° 115), un épiderme malpighien normal peut se voir au-dessus de la bulle. En se développant, la dilacération et la désintégration du corps muqueux, associées à l'exsudation aboutissent à une squame croûte formée de sérum, de cellules parakératosiques avec même selon DEGOS la possibilité d'abcès sous cornéen.

L'ACANTHOLYSE

C'est le phénomène dominant ; elle est beaucoup plus étendue que dans le pemphigus vrai où elle est seulement localisée à quelques assises cellulaires. Elle est incomplète. (SANTOIANNI, DE GRACIANSKY, DEGOS, CIVATTE), mais elle va intéresser presque toutes les couches épidermiques, remontant parfois même jusqu'à la couche cornée, (PIERARD). Elle provoque plusieurs clivages intra-épidermiques qui conduisent à la formation de fentes et de lacunes suprabasales ou plus haut situées, longues, étalées, irrégulières ; les plus étroites (stade précoce) ressembleraient aux fentes de la maladie de Darier, mais très vite elles vont évoluer et le processus acantholytique en bordure de ces fentes va s'étendre à toute l'épaisseur du corps muqueux de Malpighi, conduisant à la formation des cavités, de bulles allongées et ramifiées en tous sens, capricieusement dessinées. L'intensité du phénomène allant du simple ébranlement jusqu'à la dislocation plus ou moins complète du corps muqueux de Malpighi, explique la diversité des images. Ce manque de cohésion des cellules qui s'écartent les unes des autres, réalise un aspect rappelant la spongieuse. L'acantholyse est incomplète, les cellules détachées du corps muqueux sont les unes isolées, et plus ou moins arrondies, parfois libres à l'intérieur des cavités lacunaires, d'autres et c'est la majorité, groupées en petits placards gardent entre elles une cohérence partielle réalisant la classique image : en "mur de briques délabré" (HABER et RUSSEL).

Un grand nombre de cellules dissociées conservent quelques points d'union (MONTGOMERY, DEGOS) mais sont visibles surtout à l'immersion (PIERARD). Même pendant les périodes de rémission temporaire et dans le fond de bulles

artificiellement créées, BELTRANI a trouvé en nombre plus ou moins important mais constant des cellules acantholytiques.

HYPERACANTHOSE ET PAPILLOMATOSE : "LES VILLI"

Très souvent on note une hyperacanthose avec allongement des crêtes interpapillaires, qui séparent les papilles dermiques et qui elles aussi sont en général allongées. Cette hyperplasie irrégulière de la basale au niveau des bourgeons interpapillaires pousse des ramifications pseudo-épithéliomateuses rappelant celles qu'on trouve dans la maladie de Darier (SANTOIANNI-PIERARD). Mais presque partout les cellules basales de la couche germinative sont réduites à une seule assise très adhérente au derme, et tapissent d'une façon régulière et uniforme le relief des papilles dermiques ; hypertrophiées par endroits. Cette papillomatose fréquemment notée par les auteurs, forme des proliférations vil-
leuses faisant saillie en doigts de gants dans les cavités bulleuses et réalise "l'aspect en villi" souvent décrit.

VITALITE CELLULAIRE

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que cette affection ne s'accompagne pas d'altérations cellulaires. Il n'y a aucun signe de dégénérescence et pas de monstruosités cellulaires comme dans le pemphigus vulgaire.

PIERARD à l'aide de plusieurs coupes et de différentes colorations donne une description détaillée de l'aspect cytologique. Qu'elles soient détachées ou encore adhérentes à la paroi, les cellules acantholytiques du corps muqueux semblent avoir légèrement augmenté de volume par imbibition oedémateuse ; polygonales ou arrondies le plus souvent, elles conservent l'apparence de cellules normales et ne montrent pas d'altération nucléaire. Quelques unes sont même en mitose. Certaines cependant sont modifiées, leur cytoplasme périphérique prend une teinte foncée, le centre s'homogénéise et devient très éosinophile, la structure fibrillaire disparaît. Le noyau volumineux s'éclaircit, pâlit ou au contraire devient irrégulier et se pycnose, ou bien encore toute sa chromatine se rassemble en forme de croissant ou de crêtes plus ou moins sinueuses.

Ainsi se forment des cellules dont le noyau plus ou moins altéré est entouré d'un espace hyalin éosinophile qu'encercle à son tour un anneau foncé éosinophile, d'où des aspects rappelant le corps rond, mais un corps rond dépourvu d'enveloppe à double contour. L'aboutissement de toutes ces modifications peut être une cellule privée de noyau ou une boule hyaline ; à aucun endroit il n'y a de véritables grains.

A l'hématoxyline éosine, les cellules libérées apparaissent augmentées de volume : certaines d'entre elles sont ovalaires ou arrondies mais la plupart ont conservé des formes polygonales ou anguleuses. Leur protoplasme a pris une teinte orangée et forme autour du noyau un anneau hyalin souvent bordé en périphérie par une mince bande de teinte violacée. Ce noyau est foncé, ovalaire ou irrégulier avec un nucléole volumineux et une chromatine parfois condensée ; il peut apparaître rétracté et pycnotique, dans ces cas il est entouré souvent d'un espace périnucléaire plus clair.

Au trichrome de Masson, images identiques, sauf qu'ici le cytoplasme homogénéisé prend une teinte rouge foncée. Pour le reste, même espace clair périnucléaire même périphérie bleutée ; il y a des restes de ponts intercellulaires.

Pour PIERARD ces modifications nucléoplasmatiques ne sont pas surprenantes, elles résultent de la dislocation du corps muqueux qui entraîne un trouble de la nutrition cellulaire, et les mitoses qu'on peut observer dans certaines cellules acantholytiques sont une tentative de compenser la destruction de l'épiderme malade par une épidermopoïèse accélérée. Il retient ce fait plus comme un signe de souffrance que comme un signe de vitalité, alors que DUPONT au contraire interprétait ces faits comme un signe de vitalité PINKUS et EPSTEIN (1946 n° 105) ont comparé cette activité accrue à celle des cellules des tissus de la peau cultivés in vitro.

DYSKERATOSE - GRAINS ET CORPS Ronds

On a discuté pour savoir si on trouve oui ou non des corps ronds dans cette affection. La présence de cellules épidermiques dyskératosiques sur les bords de la bulle ou à l'intérieur de celle-ci est très discutée ; certains

auteurs ont insisté sur leur relative fréquence et leur signification (ELLIS - WINER et LEEB, GONCZOL et SZODORAY), et ce sujet a été le point de départ de discussions nosologiques et étiopathogéniques. La kératinisation précoce de quelques unes de cellules acantholytiques isolées peut donner des aspects de granis et de corps ronds comme dans la maladie de Darier. Ces aspects dyskératosiques sont signalés par plusieurs auteurs (SANTOIANNI, DUPERRAT, DE GRACIANSKY, DEGOS). Pour PALMER et PERRY c'est un aspect important du schéma histologique. PIERARD reconnaît avoir rencontré dans ses coupes quelques cellules ressemblant à des corps ronds, mais dépourvues de membrane à double contour et quelques grains. Pour DUPONT, ce fait est exceptionnel. BELTRANI avoue n'avoir jamais rencontré ces aspects.

Pour la majorité des auteurs, cette kératinisation précoce ne serait premièrement qu'une simple apparence et deuxièmement ces images seraient elles-mêmes en très petit nombre.

LES MODIFICATIONS DU DERME

La participation du derme est peu importante, très variable selon les cas, n'intéressant que le derme superficiel. Il peut être le siège de phénomènes inflammatoires, avec des papilles élargies, contenant des capillaires dilatés avec un infiltrat lympho-histio-monocytaire ; cet infiltrat peut être péricapillaire.

Pour certains il y aurait une diminution des fibres élastiques (FRANK et REIN 1942 ; PINKUS et EPSTEIN 1946).

II LE CYTODIAGNOSTIC

Du à TZANCK (1947), cet examen est important et on doit le pratiquer devant toute lésion bulleuse ; lorsqu'il s'agit de pemphigus, il met en évidence les cellules acantholytiques. Les éléments sont facilement obtenus par grattage du plancher d'une lésion récente à l'aide d'un vaccinostyle, ils sont étalés et colorés au MAY-GRUNWALD GIEMSA.

Bien que pour certains il ait une valeur toute relative, il constitue néanmoins un examen d'appoint qu'on peut aisément confronter avec la clinique et l'histologie. Sa valeur tient à sa simplicité, sa rapidité de lecture, et à l'orientation diagnostique qu'il peut donner. Il montre des cellules isolées ou agglomérées en îlots de quelques éléments ; cellules globuleuses ou polygonales, certaines ont conservé une structure normale avec un noyau simplement agrandi au réseau de chromatine finement structurée, contenant un ou plusieurs nucléoles. Le cytoplasme est granuleux avec une basophilie qui s'accroît vers la périphérie et présente un fin halo clair périnucléaire caractéristique analogues à celles décrites par TZANCK dans le pemphigus vulgaire. On peut rencontrer des mitoses normales alors que les images monstrueuses sont absentes.

A ces éléments se mêlent souvent selon WINER, LEEB et GRUPPER une forte proportion de grains dyskératotiques.

Le frottis peut contenir un nombre variable de lymphocytes, d'histiocytes et de polynucléaires.

III LES DONNEES DE L'HISTOCHIMIE

C'est à PIERARD et KINT en 1964 qu'on doit une étude approfondie concernant l'histochimie de l'affection. Dans quatre cas, ils ont pratiqué les réactions suivantes :

Réaction de HOTCHKISS - MAC MANUS (Glycogène)

Réaction de HALE (Mucopolysaccharides acides non polymérisés)

Coloration au bleu de Toluidine pH : 5 et 6,5

(mucopolysaccharides acides polymérisés)

Technique de Unna-Brachet sous contrôle de la Ribonucléase

(A.R.N.)

Coloration à la Gallocyanine pH : 0,88 (A.R.N.)

Coloration de Feulgen (A.D.N.)

Réaction Alloxan-Schiff (Acides aminés libres)

Coloration à la Fuchsine Aldéhyde après coloration au Permanganate de potassium (Kératine, Elastine)

Réaction de Barnett, Seligman (Radicaux S.H) -

Les résultats ont été les suivants :

POUR L'EPIDERMIE

- La présence de glycogène n'est retrouvée que dans un cas,
- Les mucopolysaccharides neutres sont rares, seules quelques cellules acantholytiques et quelques endroits limités de la couche cornée se colorent en rouge plus ou moins vif au P.A.S.
- Les ponts intercellulaires sont presque toujours P.A.S. négatifs mais gardent sur toute la hauteur de l'épiderme une teinte bleue à la réaction de Hale qui peut disparaître à certains endroits.
- Les grains de kératohyaline sont partout Hale positif.
- Le bleu de Toluidine n'a pas donné de métachromasie réelle, alcool-résistante.
- L'A.R.N. est abondant dans les quatre biopsies avec coloration intense du protoplasme et du nucléole alors que le noyau reste clair. La coloration disparaît par la ribonucléase.

Dans les cellules acantholysées, la teinte du protoplasme n'est pas homogène. Le noyau contenant un nucléole fortement positif est entouré d'un halo pâle autour duquel se dessine une zone protoplasmique pyroninophile. Cette répartition de l'A.R.N. reflète ainsi les anomalies cellulaires des coupes histologiques. Cette pyroninophilie disparaît sous l'effet de la ribonucléase. Quelques grains de kératohyaline sont positifs alors que d'autres ne se colorent pas.

- L'A.D.N. n'est pas augmenté dans les noyaux hypertrophiques des cellules acantholytiques.

- La Fuschine aldéhyde après oxydation par le permanganate semble indiquer une kératinisation incomplète des cellules de la couche cornée, cette dernière contenant des cellules dont la bordure a pris le colorant avec centre clair. Quant aux cellules acantholytiques, elles sont légèrement mauves, ce qui est en faveur d'une tendance à la formation de kératine.

- La réaction Alloxan-Schiff confirme la présence d'une kératinisation incomplète, elle est faiblement positive au niveau de la couche cornée, négative

à certains endroits. Le protoplasme entourant le noyau des cellules acantholysées est souvent légèrement positif, il y a donc des acides aminés libres qui normalement ne se rencontrent pas dans les cellules épidermiques normales.

- Dans les zones épidermiques normales, la distribution habituelle des groupes SH est conservée avec persistance de la bande sous-cornéenne caractéristique même au-dessus des zones acantholysées. Les grains de kératohyaline sont très positifs dans les deux cas. Les liaisons S-S sont peu nombreuses dans la couche cornée.

- En conclusion, les auteurs admettent que si les colorations de routine montrent au-dessus des zones acantholytiques une différenciation cellulaire apparemment normale, la composition de la kératine qui y est formée ne correspond pas à celle de la couche cornée de l'épiderme normal.

POUR LE DERME

La membrane basale sous épidermique colorée au P.A.S. est généralement épaissie, parfois amincie, et dans un cas elle faisait défaut à plusieurs endroits. Pas de particularité pour le tissu collagène. Les capillaires présentent parfois des parois légèrement épaissies. Le réseau élastique sous épidermique mis en évidence par la coloration à la Fuchsine Aldéhyde après oxydation par le permanganate de potassium est bien conservé dans un seul cas et fait défaut dans les trois autres.

Dans le derme papillaire les fibres élastiques sont minces et rares, mais normales dans le derme profond.

IV LES DONNEES DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

C'est à WILGRAM, CAULFIELD et LEVER (n° 134 à 136) aux Etats-Unis, à PIERARD et KINT (n° 102) en Belgique, qu'on doit les données fournies par la microscopie électronique à propos du pemphigus de Hailey-Hailey. Les résultats trouvés de part et d'autre sont concordants et permettent de mettre en évidence les caractères fondamentaux suivants :

- Il s'agit d'une atteinte de l'épiderme ; aux stades précoces le derme n'est pas touché et il y a intégrité de la membrane basale.

- Les données de la microscopie électronique viennent appuyer l'opinion que DUBOIS s'était faite en microscopie optique, à savoir qu'il s'agit en grande partie dans cette maladie d'une disparition des ponts intercellulaires (DESMOSOMES) c'est à dire d'une modification du complexe desmosomes, tonofibrilles.

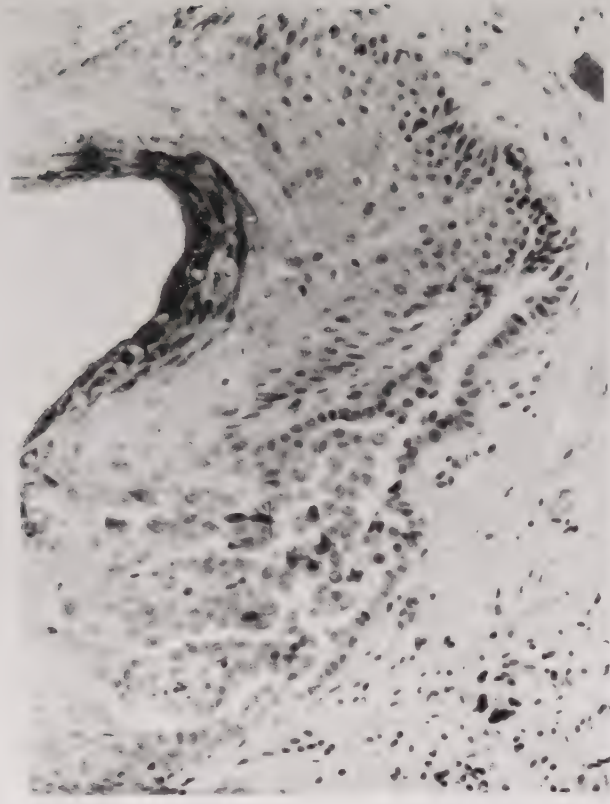
Pour PIERARD et KINT, deux éventualités peuvent se présenter dans l'évolution de la cellule épidermique au cours du pemphigus chronique bénin familial.

- Dans la première, la structure interne de la cellule malpighienne se modifie avec accumulation d'oedème à la périphérie du cytoplasme. Cet oedème efface toute structure. La disparition des tonofibrilles et des desmosomes qui en résultent détermine l'acantholyse, c'est à dire la rupture des ponts d'union. Puis cet oedème intracellulaire va se dissiper, la cellule va se rétracter autour du noyau tandis que s'élargissent les espaces intercellulaires. Tout se passe comme si la cellule avait dégorgé son oedème dans les espaces intercellulaires. En même temps, le cytoplasme se peuple de rares tonofibrilles et de corpuscules opaques de dimensions variées qui se disposent en couronne autour du noyau. Certaines de ces particules possèdent une structure fibrillaire et semblent résulter de la condensation de tonofibrilles. Par la suite, il y aura disparition des mitochondries, des tonofibrilles. Le cytoplasme deviendra granuleux, parsemé de grains opaques, toutes ces transformations successives conduisant la cellule à la destruction.

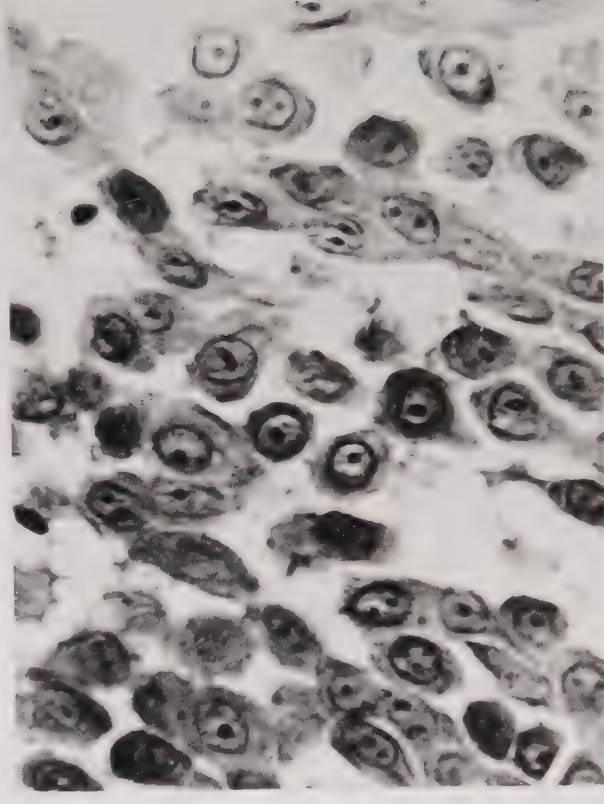
- Dans la deuxième éventualité, observée surtout au niveau des lacunes les cellules conservent "leur vitalité" ; fait qui déjà avait été noté par DUPONT en microscopie optique. Il y a évidemment perte des desmosomes mais les cellules s'arrondissent, augmentent de volume par accroissement concomittant du cytoplasme et du noyau. Le cytoplasme se répartit en deux zones : à la périphérie il est granuleux et oedémateux ; autour du noyau il y a abondance de tonofibrilles, disposées en faisceaux compacts parallèles à la membrane nucléaire, ces amas peuvent se fragmenter ou occuper le cytoplasme tout entier. Ensuite, ces faisceaux de tonofibrilles étroitement agglomérés voient leur

structure fibrillaire devenir floue, s'homogénéiser pour constituer des plages claires, hyalines qui restent cependant à distance de la membrane cellulaire dont elles sont séparées par une mince bande de cytoplasme granuleux. Ces images correspondent aux cellules acantholytiques des coupes histologiques. L'entassement et l'homogénéisation de ces tonofibrilles semblent correspondre à une kératinisation prématurée mais incomplète, kératinisation s'effectuant en l'absence de kératohyaline ; cette hypothèse correspond également aux faits histochimiques. Ainsi ce deuxième processus aboutit à une kératinisation incomplète.

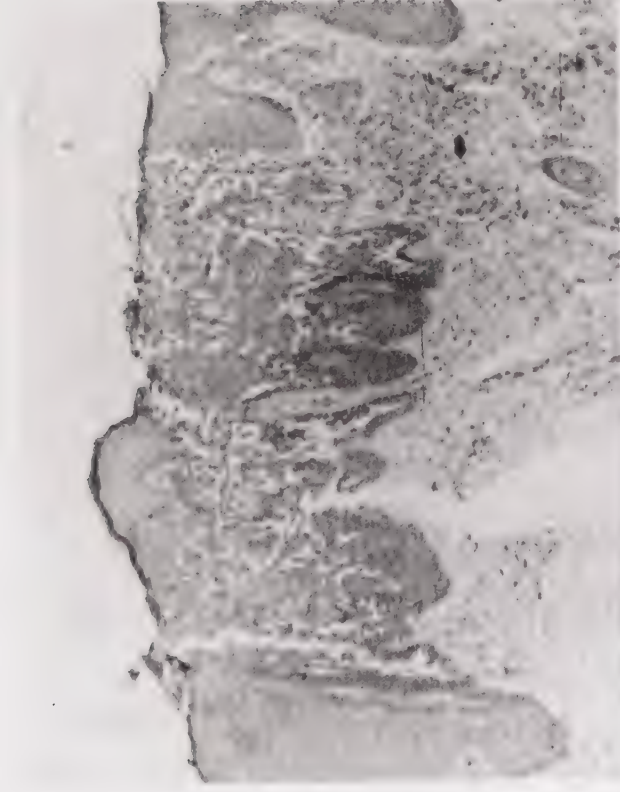
WILGRAM, CAULFIELD et LEVER ne signalent pas cet oedème dont parlent les auteurs précédents ; pour eux la première modification qui apparaît est la retraction des tonofibrilles hors de leurs desmosomes, puis leur rupture. Ils insistent sur le fait que, les desmosomes des cellules basales en regard avec la membrane basale ne subissent aucune altération ; aussi la jonction dermo-épidermique (ou jonction granuleuse) reste intacte ; par contre, ces mêmes cellules basales, sur leurs faces adjacentes aux cellules épineuses supérieures, perdent leurs desmosomes, ce qui conduit à la formation des fentes et des lacunes suprabasales. Ils ont également remarqué la présence de leucocytes dont la diapédèse à travers les cellules épidermiques pouvaient dissocier les ponts intercellulaires mais sans entraîner de modifications des desmosomes et des tonofibrilles. Eux aussi ont observé une condensation des tonofibrilles, condensation d'autant plus nette que la cellule avait peu de desmosomes. Ces tonofibrilles avaient un aspect normal (conservation de la structure en bandes transversales) étaient groupées en amas épais dans les cellules qui par ailleurs ne contenaient aucun grain de kératohyaline. Ce nombre important de tonofibrilles a incité les auteurs à penser qu'il s'en fait une synthèse excessive, et l'absence de grains de kératohyaline à croire que la kératine de ces amas de tonofibrilles était non seulement immature mais également anormale, et on pourrait parler alors de **dyskératose**. Ces aggrégats épais ont une analogie certaine avec les corps ronds de la maladie de Darier mais en différent par l'absence de grains de kératohyaline et des petits grains décrits par ODLAND lors de la kératinisation normale.



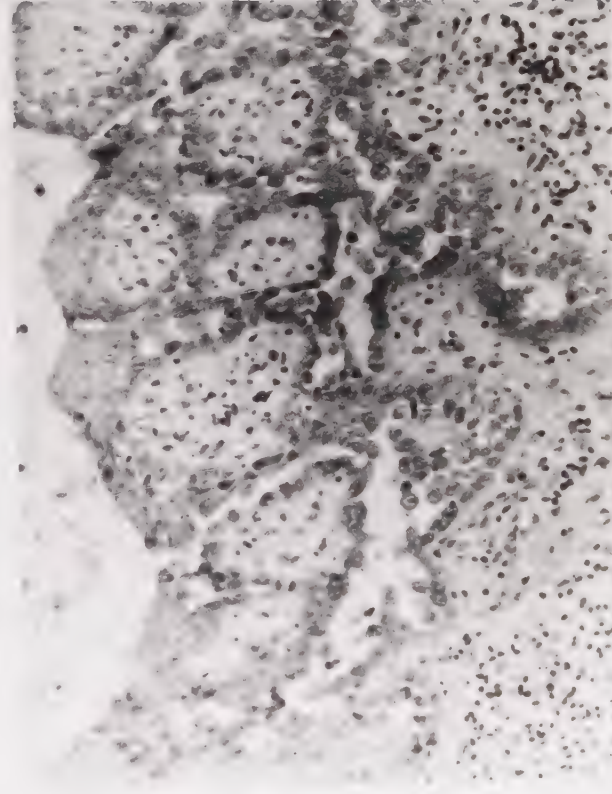
Lésions acantholytiques
et fissures dans une autre région



Cellules acantholytiques



Histologie - Vue générale : acantholyse massive
Aspect en "mur de briques disjointes"



Enfin, ils signalent que noyau, mitochondries et réticulum endoplasmique ont des aspects normaux et que les cellules acantholytiques ne présentent pas de dégénérescence comme dans le pemphigus vulgaire.

au terme d'héréditaire, il peut aussi prêter à équivoque ; en effet, si l'affection provoque par exemple une stérilité, le sujet atteint peut très bien ne pas avoir de descendants et de ce fait le terme héréditaire est impropre. A tous ces termes usités jusqu'alors devrait se substituer celui de maladie génotypique.

- HEREDITE DOMINANTE AUTOSOMIQUE

Le pemphigus de Hailey et Hailey appartient au groupe des maladies génotypiques dont le mode de transmission se fait en dominance autosomique. Chaque cellule comporte 23 paires de chromosomes ; un élément de chaque paire est d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle. Dans le cas présent, il suffit que la tare soit portée par l'un des allèles (l'allèle étant l'élément paternel ou maternel) pour que le sujet soit atteint de l'affection. "La dominance absolue d'un gène pathologique implique sa dictature sur l'allèle situé en regard sur le chromosome adelphe, même si cet allèle est sain" J.M. ROBERT (n° 112, p. 31).

Quant au terme d'autosomique, il signifie que le gène pathologique est porté par un autosome, c'est à dire par un chromosome non sexuel, il s'agit donc d'une hérédité non liée au sexe, la seule lecture de la généalogie permet déjà de prouver les règles de la transmission en dominance dont nous venons de définir les caractères. Il suffit pour cela de se reporter au pedigree de notre observation (page : 11). Nous constatons aussitôt qu'il y a des sujets atteints dans trois générations, cet échelonnement en hauteur, qui s'oppose à l'échelonnement en largeur des tares à transmission récessive, constitue l'aspect vertical de cette généalogie. La dernière génération (IV) semble indemne, en fait il s'agit de sujets ayant moins de 20 ans, or sachant que l'affection débute le plus souvent entre 18 et 40 ans, rien ne nous permet de préjuger de l'atteinte ou de l'immunité de cette jeune génération. Mais il est presque certain qu'elle comprendra des sujets malades comme en témoigne la fille de notre probante (IV/5) qui actuellement âgée de 20 ans se plaint d'un prurit inguino-vulvaire intense qui pourrait bien annoncer l'apparition de lésions.

Lors de nos recherches bibliographiques, nous avons retenu dix sept

publications dans lesquelles ces pedigrees étaient bien précisés et nous n'avons pas tenu compte de la dernière génération trop jeune. Ces généalogies se répartissent de la façon suivante :

2 Généalogies à 4 générations			
8	"	" 3	"
5	"	" 2	"
2	"	" 1	"

Les deux sexes sont intéressés de façon égale car le gène pathologique est porté par un autosome. Ce gène se comporte en dominance absolue : si un sujet taré le reçoit d'un de ses parents malades il sera hétérozygote (simple dose) pour la tare, et néanmoins malade. Le gène sain reçu de l'autre parent ne le protège en aucune façon. Ce malade lorsqu'il sera lui-même en âge de procréer pourra transmettre à son descendant soit le gène taré, soit le gène sain.

Ainsi dans notre cas : II/3 a transmis le gène taré à III/2 et III/4 et le gène sain à III/3.

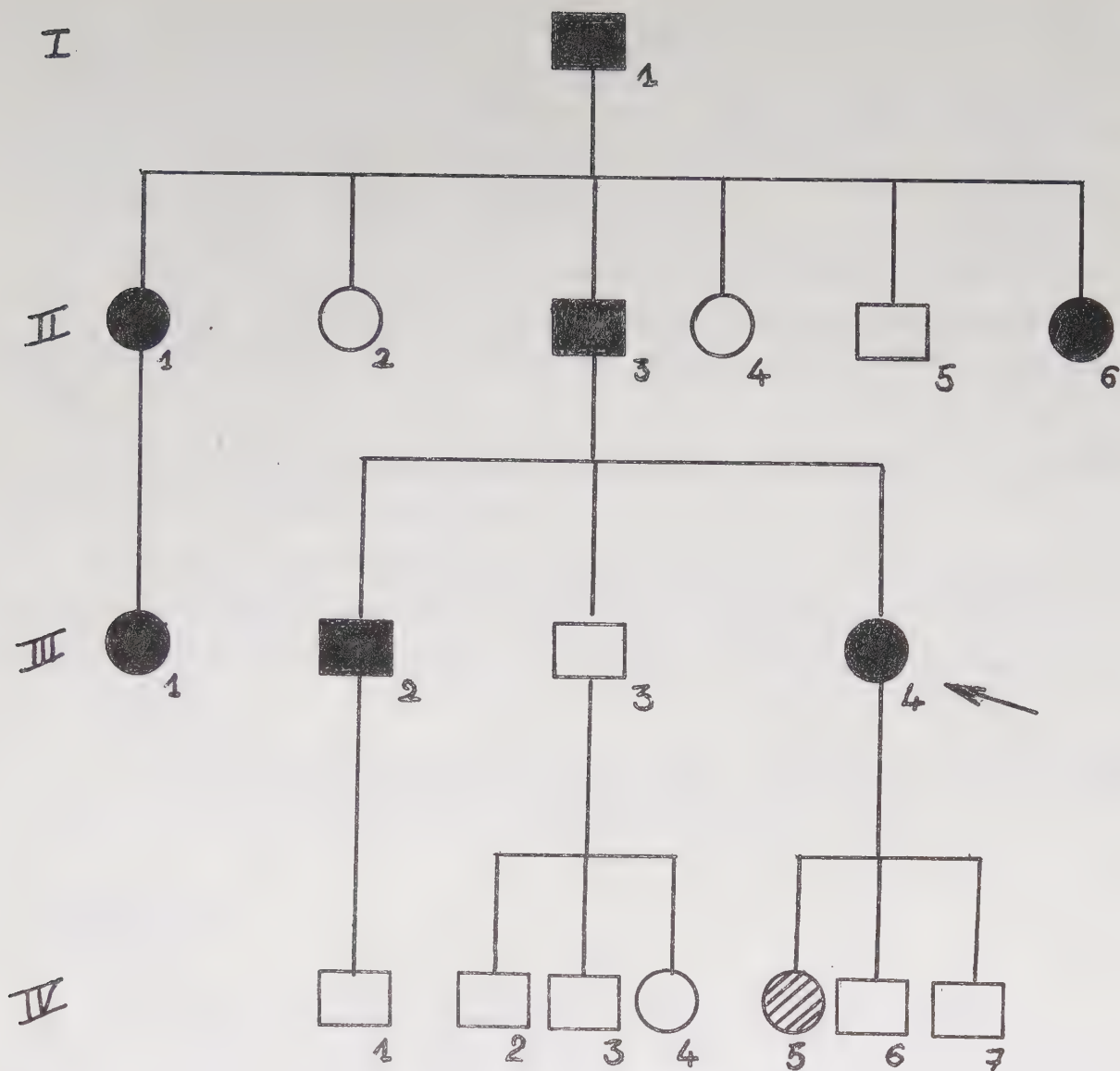
Le calcul fait sur les 17 généalogies que nous avons retenues, montre que 57 hommes sont atteints pour 48 femmes. Cette différence n'est pas significative et est due au fait que le calcul porte sur une courte série.

On peut conclure qu'il n'y a aucune dominance d'un sexe sur l'autre.

"Un sujet malade (hétérozygote) qui a épousé un sujet sain a une chance sur deux d'avoir des malades dans sa descendance. Les lois du hasard jouant sur des courtes séries peuvent sembler mettre en défaut les rigoureuses proportions mendéliennes : 50 % de tarés, 50 % de normaux. Les grandes séries obtenues par l'addition de nombreux pedigrees retrouvent ces proportions (dans le cas d'une tare à pénétrance complète)." ROBERT (n° 112).

Sur notre pedigree I/1 a épousé un sujet sain, sa descendance répond à la règle puisque sur six descendants trois sont atteints (II/1, II/3, II/6 ; par contre II/3 a deux descendants atteints sur trois (III/2 et III/4).

- Un sujet malade a toujours un de ses parents normal. Cette règle est respectée dans notre pedigree.



Sujet mâle atteint



Sujets sains



Sujet femelle atteint



Cas douteux

ARBRE GENEALOGIQUE DE NOTRE OBSERVATION

- La tare est transmise directement du père ou de la mère de l'enfant sans saut de génération. Cette règle est vérifiée pour la généalogie de notre malade comme pour toutes celles que nous avons consultées, sauf dans celle rapportée par HABER et RUSSEL (1950 n° 64) où le sujet III/12 sain, est fille d'une mère atteinte et mère d'un garçon atteint.

- Les sujets indemnes sont des homozygotes sains double-dose, ils ne peuvent transmettre la tare qui disparaît définitivement de leur lignage personnel. Dans notre cas III/3 est sain, ses descendants IV/2, IV/3 et IV/4 seront sains.

Les homozygotes tarés double dose existent théoriquement ils ne peuvent naître que de l'union des deux tarés.

Mais nous n'en n'avons trouvé aucun exemple dans la littérature, ceci s'explique facilement étant donné la rareté de la maladie, aussi nous ne pouvons dire si cet équipement génique est létal ou entraîne une forme gravissime de la maladie.

Enfin, dans la généalogie de notre malade, comme dans toutes les autres, nous n'avons pas trouvé la notion de mariages consanguins.

PENETRANCE

Certaines conditions heureuses d'environnement dans lesquelles évoluera le malade peuvent empêcher (souvent pour des raisons encore mystérieuses) la maladie d'apparaître. Une tare facilement étouffée par le milieu extérieur est dite "peu pénétrante".

Dans certains cas, elle peut expliquer le phénomène de la génération sautée. Pour le pemphigus de Hailey et Hailey la pénétrance semble être de 100 %. Le calcul effectué sur les dix sept fratries publiées et retenues, bien qu'on ne puisse affirmer qu'elles soient toutes "terminées", ont montré 78 tarés pour 47 sujets sains, lorsqu'on retrace les 17 probants, nous avons 61 tarés pour 47 sujets sains, ce qui est très certainement en faveur d'une pénétrance complète. Seule la publication de HABER et RUSSEL fait état d'une

génération sautée, c'est l'exception car avec une pénétrance aussi forte la tare doit se retrouver à toutes les générations.

EXPRESSIVITE

"L'usine génique peut présenter différents degrés d'altérations : dans une famille de tarés la maladie peut être relativement bénigne ou grave, on dit que la tare présente différents degrés "d'Expressivité" ROBERT (n° 112 p 31)."

Pour le pemphigus de Hailey et Hailey, ce facteur est très difficile à évaluer, l'expressivité paraît assez uniforme, il ne semble pas y avoir d'une façon très nette des formes minimes et des formes gravissimes ; toutefois, à l'intérieur d'une même famille : certains sujets font des poussées très espacées alors que chez d'autres l'évolution peut être chronique ou se faire par poussées subintrantes.

LES CAS ISOLEES

A côté des observations où la notion d'hérédité est facilement démontrée, il en est de nombreuses où l'interrogatoire apprend qu'il n'existe pas d'autres cas dans la famille du malade ; on est donc en présence de cas isolés. Ce fait ne doit pas étonner ou faire douter du diagnostic car il faut bien que la maladie génétique apparaisse un jour. Mais dans ces cas sporadiques non familiaux, le diagnostic du caractère génotypique de la tare n'est pas toujours simple car on ne sait jamais s'il s'agit d'une mutation génique récente ou bien d'une phénocopie, c'est à dire d'une dysplasie provoquée par des agents exogènes (rubéole, radiations ionisantes, thérapeutique tératogène). Mais aucun de ces agents n'a jamais pu être accusé d'avoir provoqué isolément la phénocopie d'une dysplasie ectodermique.

ORIENTATION DE CERTAINES RECHERCHES

Certains auteurs, notamment RAASCHOU-NIELSEN et REYMANN (1959 n° 107) à propos d'une famille de 65 membres dont 21 avaient été atteints de la maladie

au cours de 4 générations, ont cherché à savoir s'il existait un linkage de ce facteur pathogène avec le locus des groupes sanguins A.B.O. Le linkage est la liaison de deux ou plusieurs gènes sur le même chromosome et dont les caractères sont transmis solidairement. Les auteurs ont groupé tous les sujets vivants appartenant à cette généalogie ainsi que leurs conjoints. Ils n'ont pu tirer aucune conclusion, mais émettaient l'hypothèse que cette éventuelle relation pourrait peut être exister avec le facteur rhésus.

CULLEN (n° 29) en 1965 essaya de faire des recherches dans ce sens, dans une famille de 21 membres dont 5 en trois générations avaient présenté la tare. Les groupages et le génotype du facteur rhésus montrèrent chez les "tarés" de la troisième génération qu'ils étaient porteurs du facteur R₂, alors que les autres sujets de cette même génération, individus sains ne possédaient pas ce facteur R₂.

Dans la génération IV, ne comprenant que des sujets ayant moins de 20 ans, donc apparemment sains, d'eux d'entre eux possèdent ce facteur R₂. CULLEN conclut qu'il sera intéressant de savoir si par la suite la maladie atteindra électivement ces deux sujets.

En fait, ces travaux n'apportent aucune preuve suffisante et ne permettent aucunement de tirer une quelconque conclusion.

Par contre, RAASCHOU-NIELSEN et REYMANN apportent un fait intéressant à retenir. En effet, au Danemark, l'organisation médicale, les facilités de recensement du fait d'une population réduite (4,5 millions d'habitants en 1959 d'après les auteurs), leur ont permis d'affirmer que les familles atteintes de génodermatoses comme l'épidermolyse bulleuse ou la maladie de Darier, connues dans ce pays, n'avaient jamais eu à aucun moment un quelconque lien de parenté avec la famille porteuse de la maladie des Hailey. Ceci est un argument contre ceux qui suggéraient la possibilité d'une relation entre les trois affections. Ils font également remarquer qu'à l'intérieur de la famille étudiée dans leur publication, il n'y a jamais eu de cas de dyskératose folliculaire de Darier.

ETUDE DU CARYOTYPE

En octobre 1967, nous avons fait pratiquer un caryotype afin de rechercher s'il ne comportant pas d'anomalie chromosomique visible. Celui-ci a été réalisé grâce à la coopération de Madame le Docteur REQUIN chargée de recherches à l'I.N.S.E.R.M., dans le Laboratoire d'Hématologie du Professeur Agrégé D. GERMAIN, à l'Hôpital Edouard-Herriot.

Lorsque la malade vint consulter pour la première fois, en avril 1967, elle avait eu localement une application de podophylline. Depuis cette date, aucun traitement antimitotique ou radiothérapique ne fut prescrit. Cependant, ~~il~~ faut signaler que cette personne a été soignée de 1948 à 1957 pour une tuberculose pulmonaire et a subi de ce fait de nombreuses radiographies.

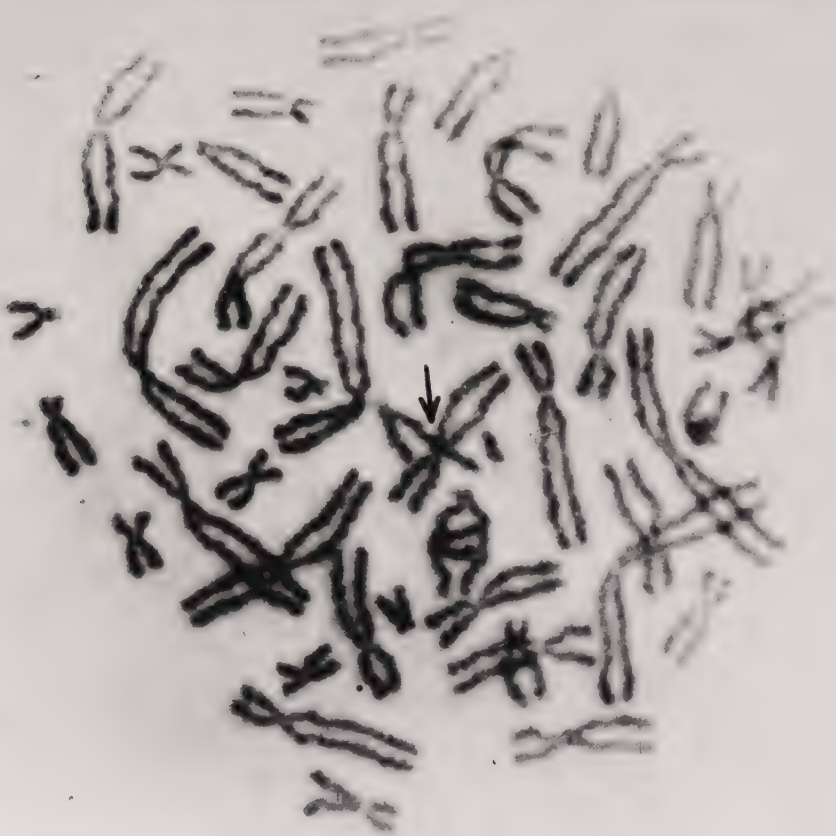
Voici le compte-rendu de ce caryotype que nous devons au Professeur Agrégé D. GERMAIN.

14 mitoses examinées toutes à 46 chromosomes

3 classées 46,XX

7 mitoses sur 14 comportent des cassures chromatidiennes, intéressant un chromosome dans cinq mitoses, deux chromosomes dans deux mitoses. Il n'y a pas d'autres ~~aberrations~~ chromosomiques notables (voir figure). Les satellites des moyens et petits acrocentriques sont le plus souvent nettement individualisés.

BAG : en regard de la flèche : CASSETTE CHROMOSOMI 100



HAT : en regard de la flèche supérieure : CASSETTE CHROMOSOMI 100
 en regard de la flèche inférieure : CASSETTE CHROMOSOMI 100



LE DIAGNOSTIC ET SES PROBLEMES

Le siège et l'aspect particulier de l'éruption, le terrain héréditaire, la tendance aux récives, la conservation parfaite de l'état général sont très caractéristiques du pemphigus bénin chronique et familial, que confirmera aisément l'examen anatomo-pathologique. En fait, ces lésions bénignes sont rarement diagnostiquées et sont la plupart du temps confondues avec les affections les plus diverses.

Une des principales raisons empêchant de placer d'emblée une étiquette exacte sur l'affection en cause est le caractère très éphémère des bulles, bulles qui du fait de leur fréquente localisation dans les plis sont soumises à des traumatismes, des frottements et à la macération, ce qui entraîne leur rapide disparition. On comprend ainsi que ces efflorescences bulleuses puissent passer inaperçues et que le plus souvent le clinicien soit en présence de lésions peu spécifiques. Le cas rapporté par LACROUX (n° 80) en 1958 illustre bien ces faits : il s'agissait d'un homme de 37 ans qui, depuis 5 ans, souffrait d'une dermatose récidivante pratiquement ininterrompue ; il était soigné pour un eczéma chronique du cou et des creux axillaires. Suivi régulièrement, cet homme était venu un jour à la consultation, porteur à la face interne de la cuisse gauche et au pli inguinal du même côté d'un placard apparu trois jours avant et fait de bulles flasques et confluentes. Leur constatation avait pu mettre sur la voie du diagnostic de maladie de Hailey-Hailey ce que confirma la biopsie qui s'imposait.

Rappelons aussi que notre malade, lors de sa première consultation,

présentait des lésions peu spécifiques, la seconde fois elles étaient plus typiques mais surtout étaient apparues entre temps, au creux des aisselles, des lésions bulleuses "toutes fraîches" qui ont aidé à la confirmation d'un diagnostic qu'on soupçonnait.

LES ERREURS LES PLUS FREQUENTES (SIEGES ATYPIQUES, SURINFECTION)

Le pemphigus de Hailey-Hailey pose des problèmes de diagnostic différentiel, et la littérature est riche des étiquettes qu'il a pu recevoir ; les erreurs les plus communes étant dues aux localisations et aux surinfections qui donnent à la maladie des aspects rappelant d'autres dermatoses.

Le premier diagnostic sur lequel il faut s'arrêter est celui d'eczéma. Eczéma de contact évoqué devant la localisation des lésions dans les zones d'attrition ; eczéma microbien suggéré par les staphylocoques ou les streptocoques que certains purent cultiver à partir des lésions ; les lésions croûteuses et les pustules dues aux surinfections ont pu donner au tableau clinique une allure d'eczéma impétiginisé ; l'atteinte des plis (sous-mammaires, inguinaux, génito-curvaux) de l'ombilic, de la région péri-génitale évoquaient un eczéma mycosique ; ces intertrigos donnant lieu au développement de germes divers et de *Candida Albicans* en particulier, l'amélioration à la suite d'un traitement antimycosique rendaient cette hypothèse plus probable mais cette confirmation temporaire du diagnostic tombe d'elle-même devant les récides successives.

Certains, devant la localisation à la face supéro-interne de la cuisse, à la région crurale, aux aisselles en firent un érythrasma (CHAPUIS et CABANNE en 1959 citent un cas). Les récides fréquentes, l'évolution parfois ininterrompue ont pu faire parler à certains d'eczéma chronique, (cité par LACROUX 1958). Lorsqu'il y a atteinte des régions antérieure et postérieure du tronc en plus du fait que les lésions soient très intenses en été où la sudation est importante suggéraient l'eczéma séborrhéique. Le diagnostic de névrodermite eczémateuse peut aussi être mis en discussion spécialement quand les lésions cutanées sont de forme nummulaire et en période de rémission. LYLES notait que les localisations aux coudes, aux cuisses, à la nuque et le prurit les accompagnant rappelaient la névrodermite.

CHAPUIS et CABANNE ont décrit quelques cas d'éruption de type papuleux

c'est à dire de petites papules recouvertes d'un épiderme légèrement pigmenté et occupant une surface plus petite qu'une paume de main, avec autour des papules, une discrète lichénification et quadrillage sans aucune bulle visible ; ces auteurs insistent sur le fait que ces variétés papuleuses sont un aspect clinique peu courant qui, à priori, peut faire rejeter le diagnostic de pemphigus bénin chronique et familial.

PROBLEMES DE DIAGNOSTIC AVEC LA DERMATITE DE DUHRING-BROCQ, LE PEMPHIGUS VULGAIRE ET LE PEMPHIGUS DE SENEAR-USHER -

Le problème du diagnostic différentiel se pose également avec celui des autres grandes dermatoses bulleuses.

Devant le tableau de pemphigus de Hailey-Hailey constitué par les formations bulleuses, l'ourlet érythémateux, le prurit, on a pu mettre en doute une dermatite herpétiforme ; de même dans ses formes circonscrites, non prurit, le bon état général et son évolution par poussées, la maladie de Duhring-Brocq peut revêtir une allure clinique et évolutive proche de celle du pemphigus de Hailey-Hailey. Toutefois, le cytodagnostic de Tzanck ne montrera pas de cellules acantholytiques, contiendra par contre en abondance des cellules inflammatoires, de nombreux polynucléaires éosinophiles ; quant à l'histologie elle révélera le siège sous-épidermique de la bulle, l'absence de tout processus acantholytique et d'infiltration dermique par les polynucléaires éosinophiles.

L'épreuve à l'iodure de potas (patsch-tests) bien que peu spécifique, **positive** dans la maladie de Duhring-Brocq est négative dans le pemphigus de Hailey et Hailey. BECKER avait suggéré de considérer ce pemphigus comme une variété localisée de la dermatite herpétiforme. C'est également la forme de pemphigus bénin chronique et familial décrite par GOUGEROT qui pourrait prêter à confusion.

Quant au pemphigus vulgaire, il ressemble fort peu cliniquement à la maladie des Hailey ; son éruption bulleuse sur peau saine et se localisant surtout aux muqueuses, la rapide altération de l'état général, l'évolution de la maladie en une seule ténue, réalisent un tableau clinique bien différent. L'examen histologique montrera bien une bulle sous-épidermique comme dans le

pemphigus chronique et familial, mais liée à une acantholyse très localisée, beaucoup plus nettement supra-basale avec des cellules profondément altérées en voie de dégénérescence complète. La microscopie électronique confirme ces faits. Il s'agit bien, comme dans la maladie de Hailey-Hailey d'une modification du complexe desmosome-tonofibrilles, mais en plus il y a une dégénérescence rapide des cellules acantholytiques alors que dans le pemphigus bénin chronique les mêmes cellules acantholytiques conservent leur vitalité. Le cyto-diagnostic de Tzanck montrerait également des plages de cellules acantholytiques réalisant une véritable boue cellulaire d'aspect monomorphe, avec de nombreuses monstruosité nucléaires.

Par contre, dans sa forme séborrhéique dite "syndrome de Senear-Usher", il se rapproche beaucoup plus du pemphigus de Hailey-Hailey. Toutefois, les placards érythémato-croûteux recouverts de bulles flasques du pemphigus de Senear-Usher siègent dans les régions séborrhéiques, l'état général est altéré, les rémissions plus ou moins nettes et l'examen histologique permet de lever le doute.

DE GRACIANSKY, LECLERQ et TIMSIT (n° 60) en 1965 ont publié une observation où tous les diagnostics que nous venons de décrire, furent portés, avant d'aboutir à celui de pemphigus de Hailey-Hailey. Il s'agit d'un homme de 59 ans, qui, à 37 ans, avait présenté une éruption localisée à la face et au thorax. Etant alors prisonnier en Allemagne les caractères de l'éruption ne furent pas précisés, et l'application d'une pommade au ... on la fit disparaître. Cinq ans plus tard, une deuxième poussée avec atteinte des plis axillaires et inguinaux s'ajoute aux localisations précédentes. C'est en 1956, à 50 ans, que le malade consulte à l'Hôpital Saint-Louis. L'aspect de l'éruption, faite de petits éléments qui débutent par une plaque rouge se couvrant rapidement de petites bulles, siégeant au cou, aux coudes, à la face interne des bras, aux plis inguino-cruraux, associées à un prurit important et une parfaite conservation de l'état général évoque une maladie de Dühring-Brocq. Mais le cytodagnostic était plutôt en faveur d'un pemphigus de Senear-Usher, quant à la biopsie pratiquée, elle fut interprétée par un comme un pemphigus végétant et par un autre comme un pemphigus vulgaire que l'on retint. Aussi le malade reçoit des doses modérées de corticoïdes. Par la suite, il présenta plusieurs poussées

intermittentes mais avec une conservation de l'état général et sans jamais aucune atteinte des muqueuses. C'est en 1965, à 59 ans, que le diagnostic de pemphigus vulgaire fut révisé devant des lésions à type d'intertrigo d'une part et des lésions bulleuses d'autre part, groupées en placards et provoquées semble-t-il par un traumatisme.

Une biopsie pratiquée montra une acantholyse importante sans dystrophie des cellules acantholytiques, avec des images en villi caractéristiques. On retient alors le diagnostic de pemphigus bénin chronique et familial.

Cette observation illustre parfaitement les aspects polymorphes de l'affection et les hésitations diagnostiques qu'elle peut susciter.

Enfin, il nous faut signaler l'éventuelle possibilité d'une transformation de la maladie en pemphigus mortel, fait déjà relaté en 1943 par BRENNAN et MONTGOMERY et plus récemment par SCHNEIDER et FISHER (n° 120) en 1963 ; ces auteurs rapportèrent l'observation d'une femme de 70 ans qui avait présenté des lésions cutanées du nez et de la muqueuse buccale il y a 20 ans : cliniquement et histologiquement le diagnostic fut celui de maladie de Hailey et Hailey. Récemment, récurrence qui, un an et demi plus tard, s'accompagna de lésions sous mammaires, ombilicales et lombaires, faites de bulles à contenu séreux allant jusqu'à la dimension d'un pois et entourées d'un érythème. On porte alors le diagnostic de pemphigus vulgaire, confirmé par l'histologie.

Les auteurs invoquent une pathogénie identique pour les deux affections : une modification du métabolisme hydrocarboné provoquerait des troubles circulatoires, et ceci d'une manière analogue à la transformation bulleuse d'un lichen plan chez les diabétiques. C'est l'A.C.T.H. absorbée par la patiente il y a un an et demi qui a amené une glycosurie entraînant la transformation des lésions, pour ce les corticoïdes représentent le médicament de choix contre les lésions bulleuses.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC L'EPIDERMOLYSE BULLEUSE

En restant sur le plan des maladies bulleuses, quelques auteurs se sont posés le problème d'une différenciation ou d'un éventuel rapport entre le pemphigus bénin chronique et familial et l'épidermolyse bulleuse dans sa forme

bénigne simple.

Le diagnostic ne se pose guère en pratique ; les deux affections se rapprochent par leur caractère familial et héréditaire et par le rôle que joue le terrain dans la provocation des lésions. Mais l'épidermolyse bulleuse se différencie par son apparition en général beaucoup plus précoce, dès la naissance ou dans les premiers mois de la vie, par le siège de ses lésions en regard des saillies osseuses les plus exposées aux traumatismes (coudes, genoux, mains, pieds) et par l'aspect purement bulleux de son éruption, par l'existence dans la forme dystrophique, de lésions associées, (kystes, altérations unguéales) enfin par ses symptômes histologiques. Il ne s'agit pas comme dans le pemphigus bénin chronique et familial d'une désintégration par acantholyse du corps muqueux mais d'un manque de cohésion entre l'épiderme et le tissu conjonctif qui se séparent sous l'influence d'un traumatisme.

BELLONE, CAPUTO et CLEMENTI (n° 9) en 1965, RITZENFELD (n° 111) en 1966 ont étudié l'histogénèse des épidermolyses bulleuses au microscope électronique. Il ne s'agit pas d'un trouble au niveau du complexe desmosome tonofibrille comme dans le pemphigus de Hailey-Hailey mais d'une faiblesse du cytoplasme cellulaire épidermique ; processus de dissolution cavitaire cytoplasmique qui intéresse d'abord les cellules de la couche germinative et les couches plus profondes du corps muqueux ensuite. L'importance de ce processus varie suivant les formes (forme simple, forme dystrophique et récessive, forme dystrophique et dominante).

Si importantes que puissent être ces différences histologiques et cliniques, certains auteurs se basant sur les analogies qui les rapprochent et que nous avons énoncées, pensaient qu'à l'origine des deux affections, les altérations congénitales étaient de même ordre (INGRAM et COLLINS 1954 n° 72), SACHS (n° 115) en fit une véritable épidermolyse bulleuse, MALI et ZOON en 1948 (n° 88) interprétaient le pemphigus bénin chronique et familial comme une nouvelle forme d'épidermolyse bulleuse.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL AVEC LA PUSTULOSE SOUS-CORNEE de SNEDDON-WILKINSON ~

Délicat enfin apparaît l'observation clinique et le diagnostic différentiel avec la pustulose sous cornée de Sneddon-Wilkinson, en particulier dans

les cas de pemphigus de Hailey et Hailey où le caractère pustuleux est très accentué. Dans la maladie de Sneddon-Wilkinson toutefois, les éléments pustuleux se décèlent déjà à un examen clinique superficiel, l'éruption en fait se rapproche de l'impétigo, les éléments se présentent en outre isolés ou groupés et bordent les placards d'un ourlet vésiculo-pustuleux. L'éruption généralement se présente plus sèche que dans celle du Hailey-Hailey et sans les zones érosives, typiques, observées dans cette maladie. Les lésions ont le plus fréquemment une forme polycyclique et serpiginieuse, et partant des grands plis tend à s'étendre en placards nombreux et larges, sur le tronc et les membres, alors que dans la maladie de Hailey-Hailey les placards sont moins grands et moins nombreux et de ce fait restent mieux localisés aux sièges typiques. Les poussées rapides et subintrantes de la pustulose de Sneddon-Wilkinson contrastent avec l'apparition et l'extension plus lente des lésions du pemphigus bénin chronique et familial lesquelles tendent à conserver au cours de l'éruption leur même place. Le tableau histologique des deux maladies permet une différenciation claire. Dans cette affection, il y a constitution, immédiatement sous le stratum corneum, de grandes cavités pustuleuses contenant d'abondants polynucléaires neutrophiles. Sous ces cavités, on observe de la spongiose alors que les phénomènes acantholytiques sont absents.

DIMITROWA et GEORGIEWA (n° 35) en 1965, dans un article, contestent l'autonomie de la pustulose sous cornée de SNEDDON-WILKINSON ; pour ces auteurs elle ne serait qu'un syndrome produit par diverses pustuloses et génodermatoses bulleuses, telles que le pemphigus bénin chronique et familial. Ils apportent une observation à l'appui ; il s'agissait d'une dermatose considérée pendant longtemps comme une maladie de SNEDDON et WILKINSON comme le prouvaient certains caractères histologiques ; en fait, un examen plus approfondi leur montra la présence de fentes dans la couche épineuse avec acantholyse et dyskératose, ce qui lui fit changer le diagnostic pour celui de pemphigus de Hailey-Hailey.

LA FORME DECRITE PAR GOUGEROT

Ces difficultés de diagnostic posées par le pemphigus bénin chronique et familial qui nous ont conduits à un bref rappel clinique des principales dermatoses bulleuses nous amènent à parler également de l'observation publiée par

GOUGEROT et ALLEE en 1933 et par laquelle GOUGEROT revendiquait la paternité de la maladie. Il s'agit d'une forme exceptionnelle, généralisée, au cours de nos recherches bibliographiques nous n'avons pas eu l'occasion de rencontrer des cas dont la description soit superposable à celle qu'il avait faite. Ce tableau s'écarte énormément de celui décrit par HUGH et HOWARD HAILEY. C'est pourquoi devant les problèmes nosologiques soulevés par sa rareté et sa morphologie clinique, nous avons préféré lui réserver une place dans ce chapitre.

Cette observation fut publiée sous le titre suivant : "Formes de transition entre la dermatite polymorphe douloureuse de BROCC-DUHRING et le pemphigus congénital familial héréditaire " (GOUGEROT et ALLEE. Archives de la Clinique Saint-Louis - 1933 - p. 255). Il s'agissait d'un enfant de quatre ans qui, depuis sa naissance, présentait des bulles claires, bien tendues, parfaitement arrondies, hémisphériques, de deux à trente millimètres de diamètre, donc très inégales, disséminées un peu partout jusqu'au menton, mais plus nombreuses aux membres inférieurs. Il conservait toujours quelques bulles à la plante et aux orteils. Le contenu des bulles était limpide ; elles sont annoncées par un prurit intense et l'éclosion est même douloureuse. Parfois, lorsqu'il mangeait des oeufs : il se surajoutait de petits placards urticariens. Les lésions guérissent en 15 jours, mais leur répétition était incessante depuis la naissance. Elles laissent une macule rosée qui s'effaçait sans cicatrice. Les poussées étaient plus intenses au printemps et en automne. L'état général était excellent.

Devant ce tableau, les auteurs ont évoqué la dermatite polymorphe de BROCC-DUHRING. Mais l'interrogatoire apprenait que son père, âgé de 38 ans, étant atteint de la même affection depuis la naissance. Les bulles siégeaient surtout aux plantes et sous une ceinture abdominale correctrice de Ptose. En période de chaleur, des bulles apparaissaient au cou, le prurit est variable, pas de cicatrice.

Un cousin germain et le fils de ce dernier (19 ans) ont la même affection depuis l'enfance.

Cette anamnèse a conduit les auteurs à penser qu'il s'agissait en même temps d'un pemphigus congénital familial et héréditaire. La douleur, la cuisson, les placards urticariens chez l'enfant, l'absence nette de traumatisme spontané, l'absence de cicatrices, l'absence de signes dystrophiques, la rareté des bulles

dans les paumes, leur faisaient rejeter le diagnostic d'épidermolyse bulleuse héréditaire de Köbner. Dans le pemphigus congénital, les bulles naissent en peau saine, sous l'influence de chocs, elles surviennent peu après des traumatismes légers mais sans douleur. C'est pourquoi ils admettaient être en présence d'un cas mixte, intermédiaire entre la dermatite de Dühring-Brocq (prurit, douleurs, cuisson) et l'épidermolyse bulleuse héréditaire (caractère congénital, familial, héréditaire, lésions des plantes, fragilité de l'épiderme aux frottements, aux traumatismes).

GOUGEROT en 1950, lorsque furent publiés en Europe les travaux américains, rattacha à son observation : celles publiées en 1939 par PELS et GOODMAN, AYRES et ANDERSON sous le nom de : "recurrent herpetiformis dermatitis repens". Il rattachait également celle publiée par les frères HAILEY ainsi que le cas rapporté par HUBNER dont nous avons déjà parlé. Pour lui, toutes ces observations sont nettement postérieures à la sienne qui serait ainsi la première décrivant cette entité.

En fait, ce tableau clinique est très différent de ceux décrits par les auteurs cités plus haut. Cette revendication n'allait pas sans soulever de nombreuses protestations et on lui reprocha de ne pas avoir apporté des preuves histologiques à l'appui de sa réclamation.

GOUGEROT insistait sur le caractère congénital, en fait la maladie de Hailey-Hailey si elle est héréditaire n'est pas congénitale, elle apparaît après la puberté. Il mettait aussi en argument le volume des bulles qu'il avait observées, faisant remarquer qu'elles étaient plus grosses que celles décrites par Hailey-Hailey ; or cet argument se retourne contre lui quand on sait que dans le tableau typique il s'agit de vésico-bulles. Enfin les localisations, l'évolution ne présentent aucune analogie qui puissent rapprocher ou même superposer les deux affections. Les seules similitudes seraient le facteur héréditaire, le prurit, la rétrocession sans cicatrice et la bénignité de l'affection. Aussi beaucoup d'auteurs ont-ils rejeté toute assimilation (Palmer et PERRY, LOEWENTHAL, etc...).

D'autres comme DEGOS ont distingué les deux formes cliniques : le type Hailey-Hailey et le type GOUGEROT.

LES RAPPORTS DE L'AFFECTION AVEC LA FORME BULLEUSE DE LA MALADIE DE DARIER

Nous voici amenés à établir les critères différentiels qui séparent les deux affections. Ce point est la pierre d'achoppement des querelles nosologiques qui ont opposé certains auteurs conduisant à la conception d'une théorie uniciste et d'une théorie dualiste. Ce litige a pris naissance dès l'apparition des premières observations et lors de notre historique nous en avons déjà relaté les grands traits. Le point de départ de ces discussions trouva ses sources dans les faits cliniques et histologiques suivants : premièrement on a rencontré des pemphigus bénins chroniques dont certaines lésions cliniques rappelaient la maladie de Darier, de même que certains tableaux histologiques de maladie de Hailey-Hailey paraissaient plus proches de ceux de la maladie de Darier que de ceux du pemphigus. Deuxièmement on a publié des observations où les deux maladies étaient associées.

Troisièmement enfin, il existe une forme bulleuse de la maladie de Darier, ce qui a conduit des auteurs à assimiler le pemphigus bénin chronique et familial à cette forme clinique.

On comprend alors les difficultés à trancher le problème qui peuvent surgir quelquefois et c'est ce que nous allons montrer à l'aide des observations publiées à ce sujet.

Pemphigus de Hailey-Hailey ayant des aspects cliniques rappelant la maladie de Darier

HADIDA, TIMSIT et STREIT (n° 65) en 1956 rapportent l'observation d'une femme âgée de 48 ans, atteinte d'une dermatose remontant à l'enfance, prurigineuse, avec des recrudescences estivales. L'éruption à disposition symétrique occupe les tempes, les sillons rétro-auriculaires, la nuque et la région pré-sternale. Elle envahit alors les aisselles, le dos, les flancs, les régions sous ombilicale, inguinale et génitale, la face interne des cuisses ainsi que la face dorsale des poignets. Les lésions sont d'apparence différente suivant leur localisation : placards érythémato-squameux aux tempes, cuir chevelu et régions rétro-auriculaires, éléments papulo-croûteux, brunâtres, folliculaires et extra-folliculaires formant des nappes d'aspect crasseux et de constitution

rugueuse dans les régions dorsales, abdominales et inguinales. A un examen approfondi, on distingue des soulèvements vésiculaires ou bulleux. Aux plis inguinaux, à la périphérie des placards végétants il y a des vésicules et des pustules. Pas d'antécédents héréditaires le cytodagnostic du plancher d'une bulle est en faveur d'un pemphigus mais contient des corps ronds. A l'examen histologique, une lésion papulo-vésiculeuse révèle une fente irrégulière par décollement épidermique avec présence de nombreux grains et corps ronds ; en bordure de la fente il y a des éléments acantholytiques. L'examen d'une lésion bulleuse montre une acantholyse dans les régions suprabasales. En somme, l'aspect clinique est celui d'une maladie de Darier, mais avec de nombreux éléments vésiculo-bulleux ; l'image cytologique est celle d'un pemphigus de Hailey-Hailey la structure histologique est constituée par une bulle acantholytique mais avec une dyskératose importante. Les auteurs hésitent beaucoup mais se rallient finalement au diagnostic de maladie de Darier devant l'aspect clinique et l'intensité du processus dyskératosique.

LYLES, KNOX et RICHARDSON (1957 n° 86) avaient parmi leurs cas de maladie de Hailey-Hailey un malade qui présentait des lésions hyperkératosiques, verruqueuses à une jambe. MASCARO (1967 n° 90) signale qu'au cours d'une poussée de pemphigus bénin familial chez un de ces malades il avait pu constater l'efflorescence de papules dystrophiques brunâtres sur les flancs et de verrues planes sur la face dorsale des mains ; telles qu'on les rencontre dans la maladie de Darier ; jamais auparavant la malade n'avait présenté des lésions de ce type.

Pemphigus bénin chronique familial ayant des aspects histologiques rappelant la maladie de Darier -

En 1960, TEMIME et MATHURIN (n° 126) rapportent l'observation d'un malade de 20 ans, atteint depuis l'enfance d'une dermatose bulleuse localisée au cou, aux aisselles et à la région péri-ombilicale. L'aspect clinique est tout à fait en faveur d'un Hailey-Hailey ; l'histologie confirme ce diagnostic, mais la dyskératose est très importante, notamment il existe des cellules à double contours nettement dyskératosiques.

WINER et LEEB (n° 137) en 1953 à propos de cinq cas avaient trouvé de

nombreux corps ronds et des grains ce qu'il n'avait jamais remontré dans les autres dermatoses bulleuses et qui leur fit admettre que le pemphigus bénin chronique et familial est un naevus épidermique retardé qui logiquement devrait être considéré comme une kératose folliculaire bulleuse et une variété de la maladie de Darier.

ASSOCIATION DES DEUX AFFECTIONS

Dans certains cas, curieux certes mais indiscutables, on peut rencontrer des malades associant cliniquement et histologiquement les aspects du pemphigus bénin chronique familial et de la dyskératose folliculaire.

- En 1960, DEGOS et CIVATTE (n° 32) publient l'observation d'une femme de 64 ans qui depuis plusieurs années présente une dermatose chronique subissant des poussées estivales très nettes, sur la face latérale droite du cou, l'aspect évoqué immédiatement est celui de la maladie de Hailey-Hailey avec ses petites bulles flasques, ses érosions croûteuses et la disposition circinée des éléments. Aux aisselles, les lésions sont plus dispersées mais identiques à celles du cou. Par contre aux plis génito-cruraux, l'aspect est plus sec, en nappe papulo-kératosique ; en bordure des placards un examen attentif révèle l'existence de papules cornées semblables à celles de la maladie de Darier. Histologiquement les lésions bulleuses du cou et de l'aisselle montrent l'image habituelle rencontrée dans le Hailey-Hailey. La lésion papuleuse de la cuisse a l'aspect typique d'une maladie de Darier avec des clivages en forme de fentes et de très nets phénomènes dyskératosiques. Ainsi ces deux aspects cliniques répondent à des images parallèles de l'une et de l'autre affection.

- En 1965, DEGOS avec GUILLAIN et CIVATTE (n° 34) ont eu un cas similaire. C'est un garçon de 18 ans qui présente depuis l'âge de 6 ans une dermatose. Les premières lésions ont été notées au niveau du dos des mains et des pieds, réalisant un aspect de verrues planes. Dans les années qui ont suivi, apparition au niveau des aisselles, des régions intermamaires, des tempes et derrière les oreilles : de papules kératosiques verruciformes. Bien plus tard, vers 15 ans, apparaissent des lésions tout à fait différentes au niveau des faces latérales du cou, dans les plis sous-mammaires ; elles se présentaient sous la forme de

nappes eczématiformes et suintantes, prurigineuses et évoluant par poussées de plusieurs mois, entrecoupées de rémissions. Lorsque les auteurs examinèrent ce malade, ils ont noté : aux faces latérales du cou, des placards érodés, suintants, à limite émiettée, avec par endroits des ébauches de bulles flasques ; il existait aussi des petites fissures longitudinales. Le signe de NIKOLSKY était négatif. Un placard de même type était trouvé dans la région intermammaire, mais en plus s'associaient des papules kératosiques plus ou moins nettement folliculaires de la grosseur d'une tête d'épingle, s'étendant dans les sillons sous-mammaires. On notait des papules kératosiques analogues aux aisselle, aux tempes, derrière les oreilles ; sur le dos des mains et des pieds : il existait de petites papules sèches, verruciformes.

Son oncle et son grand oncle maternel avaient une dermatose semblable, par contre ses trois frères étaient indemnes.

La biopsie d'un élément sous-mammaire d'aspect plus kératosique que suintant a montré l'image de pemphigus de Hailey-Hailey avec acantholyse, nombreux villi et sans signes nets de dyskératose.

Devant ce cas assez troublant, les auteurs dégagent la notion de succession dans les deux affections et rappellent à ce propos un cas semblable vu il y a 25 ans par SEZARY, qui au départ était une authentique maladie de Darier et qui fut ensuite reconnu comme une maladie de Hailey-Hailey indiscutable.

Ils concluaient que ces étranges coïncidences pourraient impliquer une parenté étroite entre les deux affections et le processus de dyskératose qui classiquement dépeint la maladie de Darier n'était peut être pas aussi constant qu'on pourrait le croire et de ce fait serait un argument possible en faveur de l'unité des deux affections.

- Venant à l'appui de ces hypothèses, LAUGIER, OPPERMAN, PAGEAUT (1965 n° 82) ont publié à la même époque une observation dans laquelle s'intriquaient les deux maladies. Il s'agissait d'un homme de 53 ans, atteint d'une maladie de Darier évidente et diagnostiquée par plusieurs médecins au cours de différents séjours hospitaliers, avec des lésions dyskératosiques du tronc et des doigts des mains.

Revu pour des manifestations très différentes faites de placards érosifs

aux faces latérales du cou et dans les régions axillaires et inguinales. Lors de l'hospitalisation, les auteurs ont constaté l'extension de ces lésions et la transformation bulleuse des lésions dyskératosiques dans les régions latérothoraciques et abdominales. Histologiquement, une lésion papuleuse du dos de la main montrait une image typique de maladie de Darier, avec kératinisation précoce et viciée des cellules malpighiennes et présence de nombreux corps ronds. Mais un élément du pli inguinal correspondait à l'image histologique de la Maladie des Hailey.

- HURIEZ, AGACHE et BOMBART (n° 71, 1965) eurent un de leurs malades atteint de la maladie de Darier, qui, en un endroit avait l'aspect clinique et histologique du pemphigus bénin chronique et familial. C'était un malade de 18 ans qui depuis l'âge de 14 ans présentait une maladie de Darier très étendue mais classique. Les lésions de la base du cou présentaient un aspect très particulier ; s'il n'y avait aucune lésion de type vésiculeux, on remarquait par contre l'existence de zones d'apparence lichénifiée, à formations parallèles évoquant le pemphigus de Hailey-Hailey. La biopsie pratiquée à cet endroit a montré une acantholyse s'étendant sur toute la hauteur du corps muqueux de Malpighi, avec un aspect de mur disloqué, des villi caractéristiques ; la dyskératose était des plus discrètes, aussi une telle image plaidait en faveur du pemphigus bénin. Par contre, une biopsie pratiquée sur un élément de l'abdomen montra une abondante dyskératose.

- Dans la ligne de ces cas publiés au cours de ces dernières années : s'inscrit aussi l'observation de BUREAU, BARRIERE et LITOUX (1965, n°14) Malade porteur d'une maladie de Darier remontant à l'enfance, localisée au cou et aux mains, aux aisselles et l'abdomen. Il existait les troubles des phanères si caractéristiques de l'affection à type de cannelures, de striations et d'encoches sur les ongles. Vers 18 ans les lésions ont pris un caractère suintant. Ce qui frappait, c'était la distribution prédominante des lésions dans les plis. A leur périphérie, on fit la biopsie d'une lésion papuleuse et d'une lésion suintante. La première évoquait la maladie de Darier, la seconde le pemphigus de Hailey-Hailey.

- Enfin, le cas rapporté par GANOR et SAGHER (n° 48) en 1965 est des

plus instructifs. Leur malade présentait à la partie supérieure du corps des lésions de pemphigus bénin chronique et familial alors qu'à la partie inférieure existaient des lésions de dyskératose folliculaire et il y avait concordance avec des images histologiques correspondantes.

LA VARIÉTÉ BULLEUSE DE LA MALADIE DE DARIER

La maladie de Darier peut avoir une variante pustulo-bulleuse. La présence de pustules sur les nappes papulo-kératosiques ou à leur voisinage, signalée dès les premières observations, avait été interprétée généralement comme une infection secondaire. La structure dyskératosique de ces lésions pustulo-bulleuses a permis de les rattacher à la maladie de Darier. Pour DEGOS, les bulles traduiraient l'exagération des lacunes histologiques normales de l'affection. La rupture de ces vésico-bulles aboutit à la formation de placards croûteux et suintants, bien limités, circonscrits et serpiginieux.

Parfois, ces bulles précèdent les lésions papulo-kératosiques ou se multiplient de façon anormale, réalisant une forme bulleuse plus ou moins pure de la maladie de Darier ; l'observation publiée par PELS et GOODMAN en 1939 semble être une forme typique généralisée. Mais le plus souvent, elles surviennent par poussées limitées, sur certaines plaques de la maladie.

BOLGERT, LEVY et MIKOL en 1954 (n° 11) rapportent l'observation suivante : un de leurs malades atteint d'une maladie de Darier congénitale héréditaire et familiale, avait un jour présenté des lésions bulleuses des aisselles, rapidement régressives d'ailleurs. Ce n'est qu'à la seconde poussée bulleuse de même siège qu'il fut hospitalisé. Les auteurs signalent que si les formations verruqueuses des mains et de la région dorsale paraissent permanentes, les éléments papuleux du tronc, dont certains sont micro-vésiculeux, se renouvellent par poussées de rythme variable, s'effaçant en quelques jours et ne laissant qu'une macule brunâtre. Histologiquement, la biopsie d'une lésion bulleuse montre une dislocation du corps muqueux avec des fissurations très caractéristiques de maladie de Darier, et surtout une évolution dyskératosique tout à fait remarquable (grains, corps ronds, cellules isolées kératinisées précocement). Ces aspects leur faisaient éliminer la dermatite de Duhring-Brocq, le pemphigus

vulgaire et la maladie de Hailey-Hailey. Ils soulignent la rareté de ces formes bulleuses et se déclarent d'accord avec DUPONT pour dire que le pemphigus bénin chronique et familial et la forme bulleuse de la maladie de Darier sont deux entités différentes.

- BAZEX et DUPRE (1959 n° 6) ont aussi publié le cas d'un sujet dont la maladie de Darier typique, évoluait par poussées bulleuses, mais uniquement en été et à l'occasion de traumatismes légers. La structure histologique montrait l'abondance des phénomènes dyskératosiques.

Instructive et complexe est l'observation de S. BOULLE, Mme BOULLE et DUPERRAT (195 n° 13). Femme de 45 ans souffrant depuis son enfance d'une dermatose prurigineuse localisée au cou et aux aisselles ainsi qu'à la région vulvaire, évoluant depuis 15 ans par poussées sur un fond chronique. Aux aisselles : lésions papuleuses qui seraient permanentes ; à l'aisselle gauche et au cou : lésions bulleuses survenant par poussées. L'aspect clinique est celui d'une maladie de Darier localisée, alors que le cytodagnostic et l'histologie portant sur les bulles sont plutôt en faveur d'un pemphigus bénin chronique.

Les auteurs ne tranchent pas le problème : est-ce une maladie de Darier localisée, ou un pemphigus de Hailey-Hailey ? Ils rappellent que bon nombre d'auteurs américains pensaient que le pemphigus bénin chronique n'était qu'une forme localisée de la maladie de Darier.

Comme conclusion, voici le dernier exemple qui illustre parfaitement toutes les difficultés de diagnostic que peuvent poser ces cas dans lesquels on a l'impression qu'aspects cliniques ou histologiques peuvent appartenir aussi bien à l'une ou à l'autre affection, ce qui explique la divergence des opinions.

Il s'agit d'une publication de GOUGEROT, CARTEAUD et LEMAIRE en 1951, qui fut reprise également par DUPERRAT dans la thèse de CUZIN (observation n° 2 de la thèse). Nous ne reprendrons pas cette observation en détail mais voulons simplement citer les conclusions auxquelles elle donna lieu.

Ce malade en 1939, à l'âge de 30 ans, contracta une dermatose pour laquelle le Docteur SEZARY porta le diagnostic de maladie de Darier, diagnostic confirmé par l'histologie. Il fut suivi régulièrement, les examens histologiques répétés à plusieurs reprises laissèrent le diagnostic inchangé jusqu'en 1951 où

le Professeur COUGEROT l'interpréta différemment. Pour lui, la maladie était bulleuse, les papules n'étaient pas celles d'un DARIER typique ; ce malade représentait une forme de transition entre les variétés locales de Hailey et Hailey et les variétés disséminées du pemphigus bénin chronique qu'il avait décrites.

Pour le Professeur DEGOS, il s'agissait d'une forme bulleuse de la maladie de Darier comme le prouvaient les examens histologiques pratiqués par le Docteur SEZARY. Le Professeur DUPERRAT soulignait l'importance de l'acantholyse et l'absence de dyskératose.

DISCUSSION

Ces cas litigieux ont été les arguments des tenants de la théorie uniciste (PELS et GOODMAN, REISS, ELLIS, MALI et ZOON, FINNRUD et SZYMANSKI, HELLIER etc...) qui assimilaient les deux maladies, considérant que la maladie des Hailey n'était qu'une forme bulleuse de la dyskératose de Darier.

Pour WINER et LEEB, cette affection ne serait qu'un naevus épidermique tardif proche de la dyskératose de Darier.

LAPIERE (n° 81) voit dans la forme bulleuse de la maladie de Darier un état de transition vers le pemphigus bénin chronique et familial.

RYLL NARDZEWSKI et SZCZEPULSKA (n° 114) suggéraient l'idée de partager la maladie de Darier en trois variétés : la forme sèche ou classique, la forme vésiculaire et la forme pemphigoïde à laquelle on doit rattacher alors le pemphigus bénin chronique et familial.

En raison des cas où les caractères distinctifs sont peu nets, certains auteurs hésitent à prendre une position définie. (HADIDA, LEVER, TIMSIT).

En revanche, nombreux sont les auteurs qui s'opposent à cette assimilation (HAILEY, AYRES et ANDERSON, FRANK et REIN, CREMER et PRAKKEN, DUPONT, MARGAROT, BOLGERT, DUPERRAT, LACROUX, CHAPUIS et CABANNE, DE GRACIANSKY, PALMER et PERRY, SANTOIANI, BELTRANI etc...) et avancent les arguments suivants :

- La maladie de Darier est une génodermatose qui débute précocement dans l'enfance alors que la maladie des Hailey survient la plupart du temps bien après la puberté.

- Ces deux affections n'ont pas les mêmes territoires topographiques d'élection ; la dyskératose folliculaire constitue une dermatose régionale fréquemment symétrique, siégeant à la face (tempes, front, sillons naso-géniens, conque des oreilles) au cou, dans les zones sous et rétro-auriculaires, au cuir chevelu, dans la gouttière présternale et interscapulaire, à la ceinture, sur les flancs, aux aines, aux aisselles.

- Le signe de Nikolsky qu'on retrouve parfois dans le pemphigus bénin chronique familial manque presque toujours dans la maladie de Darier.

L'évolution de la dyskératose folliculaire est lente, progressive, sans rémission spontanée, envahissant peu à peu le corps entier alors que la maladie de Hailey évolue par poussées entrecoupées de rémissions.

- A l'examen histologique, s'il existe comme dans le pemphigus bénin des fentes suprabasales, une désorganisation des assises du corps muqueux, une image en villi des saillies papillomateuses recouvertes d'une seule couche de cellules basales, on constate en revanche une forte prédominance des symptômes de dyskératose, (corps ronds, grains) et l'irréversibilité de ce processus dyskératosique au-dessus duquel une kératinisation normale ne peut plus se produire, l'absence de mitoses enfin.

- Le mécanisme de production des bulles est différent. Selon DUPONT dans la maladie de Darier les lacunes résultent des troubles de kératinisation des cellules ; les cellules malpighiennes se tassent les unes contre les autres effacent leurs espaces intercellulaires, se rétractent et perdent toute cohérence avec les éléments bien vivants de la couche germinative dont les sépare bientôt une fissure. Dans la maladie de Hailey-Hailey au contraire il se produit une lyse complète de toute la couche épineuse entraînant sa totale désagrégation. Le primum movens de la maladie de Darier serait une dyskératose alors que celui du pemphigus bénin chronique familial serait acantholytique. Ainsi, opposition des processus pathologiques fondamentaux qui se déroulent dans les lésions des deux affections ; dans la première sénescence précoce et évolution

massive des cellules épineuses suivant le mode dyskératosique et dans la seconde acantholyse généralisée avec conservation de la vitalité des cellules.

PIERARD et KINT (n° 102) admettent la parenté des deux affections, mais non leur identité ; l'étude au microscope électronique apporte de nouvelles précisions. Il semble en effet que le mécanisme initial soit à quelques nuances près le même dans les deux maladies et consiste dans la rupture du complexe desmosome-tonofilaments et la condensation dans la zone périnucléaire de ces tonofibrilles qui ont fui la périphérie de la cellule. Cette condensation des tonofibrilles autour du noyau entraîne la perte de fonction de liaison du desmosome et par conséquent la rupture de la cohésion des cellules.

Ensuite les tableaux des deux affections s'écartent. Dans la maladie de Darier des grains de kératohyaline apparaissent précocément à un niveau tout à fait anormal au sein du corps muqueux de Malpighi où même déjà dans la couche basale. La kératinisation a donc lieu prématurément. Dans le pemphigus des Hailey par contre cette évolution kératinisante précoce ne se produit pas ; le regroupement des tonofibrilles autour du noyau paraît même s'accompagner d'un accroissement numérique de ces dernières, ce qui témoigne de la persistance de l'activité métabolique et de la vitalité des cellules dont la kératinisation se fait à un niveau normal.

ETUDE EXPERIMENTALE
ET
RECHERCHES ETIOPATHOGENIQUES

I LES PREMIERES THEORIES

L'étiopathogénie de l'affection resta assez longtemps obscure. Hailey et Hailey avaient cherché à trouver une cause possible à cette maladie ; d'autres auteurs à leur tour ont essayé sans avoir mieux réussi. La conception admise par beaucoup fut celle d'une prédisposition congénitale à l'acantholyse comme trouble fondamental et caractère primitif de la maladie.

LE FACTEUR INFECTIEUX

Etant donné le caractère familial de l'affection il était possible de penser à une maladie contagieuse microbienne, mais cette hypothèse est aussitôt rejetée quand on sait que le cas princeps des Hailey concernait deux frères qui ne vivaient pas ensemble et que les personnes de leur entourage étaient indemnes ; de plus tous les autres cas publiés montrent que cette hypothèse est à rejeter.

Par contre, l'étiologie microbienne fut défendue par quelques auteurs devant l'aspect clinique même des lésions et le fait de pouvoir cultiver des

germes à partir des lésions bulleuses, le nettoyage rapide obtenu parfois après traitement antibiotique les a incités à rechercher une origine infectieuse.

Lors de l'étude des complications de la maladie, nous avons déjà souligné la possibilité de cultiver des germes à partir des lésions. Hailey et Hailey isolèrent une fois un streptocoque ; LYNCH, AYRES et ANDERSON, BECKER et OBERMAYER du staphylocoque doré ; enfin des germes divers tels que Coli, proteus, Candida Albicans furent trouvés par plusieurs.

En 1949, NORRLIND et BLUMENTHAL (n° 96) firent des expériences de culture à différentes reprises (treize fois) avec le contenu séreux des bulles, chez un malade atteint d'une maladie typique de Hailey et Hailey. Huit fois ils obtinrent une culture pure de staphylocoque doré coagulant le sérum. Aussi ils accordèrent une grande importance à ce germe, d'autant plus que des injections de vaccin préparé avec cette souche ont provoqué une exacerbation des symptômes cutanés et que la pénicilline ou le sulfathiazol ont paru amener une amélioration. Ils ont également pu cultiver du candida albicans. Toutefois, ils conclurent que la maladie semblait héréditaire et en conséquence un facteur constitutionnel devait être à la base de la dermatose.

Pour SHELLEY et PILLSBURY (1959 n° 122) cette infection microbienne pourrait intervenir comme deuxième facteur fondamental à l'origine du pemphigus bénin chronique familial. En effet, cliniquement l'affection se présente comme une pyodermite, on peut en cultiver des staphylocoques et ils rapportaient un cas à l'appui de cette opinion.

LOEWENTHAL en 1959 (n° 85) défendit énergiquement cette théorie. Il suggérait que la maladie était une anomalie héréditaire qui se manifeste par une tendance exagérée à donner des fissures épidermiques par acantholyse mais spécialement en réponse à une infection à pyogènes. A l'appui de ses arguments il rapportait cinq observations. Ce qui l'avait frappé, c'était le nettoyage rapide des lésions après application de pommades contenant des antibiotiques divers (tétracycline, néomycine, chlortétracycline). Si l'infection par des pyogènes chez un sujet prédisposé donne les caractères cliniques et histologiques du pemphigus bénin chronique familial, on doit pouvoir expérimentalement reproduire ces lésions. Partant de cette hypothèse, l'auteur fit chez trois

malades les expériences suivantes : sur les régions scapulaires, au niveau de l'omoplate, zones qui avaient toujours été indemnes de toute lésion, après une désinfection soigneuse il frotta très légèrement ces zones avec du papier émeri sur une surface de deux centimètres carrés environ, ensuite sur l'une d'elles il appliqua à l'aide d'une spatule stérile une suspension de staphylocoque doré pathogène coagulase positive. L'autre région ne fut pas inoculée servant de témoin, les deux furent recouvertes d'une gaze stérile. Après un laps de temps variant de 72 heures à 96 heures suivant les cas, on examina ces régions et des biopsies furent pratiquées.

1er cas La région témoin était indemne de toute lésion clinique et l'examen histologique fut normal. Dans la région inoculée il existait un érythème avec plusieurs bulles flasques rappelant beaucoup les lésions de la maladie et la biopsie en montra un tableau histologique typique.

2ème cas Cliniquement aspect normal dans les deux zones, aussi aucune biopsie ne fut pratiquée.

3ème cas Chez ce troisième sujet âgé de 62 ans qui n'avait pas présenté de poussées depuis cinq ans, les résultats furent superposables à ceux obtenus dans le premier cas.

Sachant qu'un léger traumatisme peut faire naître des lésions, LOEWENTHAL précisait qu'il avait vérifié ce fait chez ses patients afin que les résultats obtenus ne prêtent à aucune confusion.

En effet, des biopsies pratiquées sur les régions abrasées n'ont rien montré d'anormal. Il notait que dans le premier cas les lésions s'étaient étendues au-delà de la zone de peau abrasée et inoculée.

La tendance extensive des lésions de cette affection est pour lui suggestive d'une activité microbienne, rappelant que plusieurs ont noté la ressemblance des lésions à celles de l'impétigo circiné et que d'autres ont été étonnés par la rapidité avec laquelle le contenu clair des vésicules devenait purulent. (fait noté par HERZBERG). Il note que l'acantholyse n'est pas spécifique des pemphigus mais peut se voir dans des dermatoses d'origine

virale, dans les pyodermites ; aussi pour lui cette variété de pemphigus ne serait qu'une manifestation pyodermitique chez des sujets ayant une prédisposition héréditaire à l'acantholyse.

- PALMER et PERRY (1962 n° 100) ont aussi étudié les aspects microbiologiques, essayant comme PILLSBURY à l'aide de colorations à l'hématoxyline éosine ou au gram de mettre en évidence les caractères différentiels entre colonisation bactérienne simple et surinfection secondaire ; leurs coupes ont montré que les différentes relations bactéries-lésions étaient toutes possibles et ils ont surtout insisté sur le rôle de l'infection secondaire qui provoque extension et prolongation des poussées. (voir chapitre : complications).

Très récemment BURNS et REED (1967 n° 140) ont repris ce problème. Dans trois cas de pemphigus bénin chronique et familial ils ont pratiqué des cultures à partir de lésions inguinales. Dans un cas ils ont trouvé du streptocoque bêta hémolytique et du staphylocoque doré, dans deux autres cas du *Candida Albicans*.

Ils firent les expériences suivantes : abrasion de deux surfaces de peau saine avec du papier émeri, sur l'une : application d'une culture de *Candida Albicans*, l'autre zone sert de témoin ; toutes deux sont recouvertes d'un feuillet de plastique. Deux jours plus tard : adjonction d'une solution de chlorure de sodium pour reproduire les conditions d'environnement de l'intertrigo. Apparition six jours après de petites papules sur la région test, on recouvre alors les deux zones avec une gaze stérile, sèche. Apparition de lésions vésiculo-bulleuses typiques dans la zone test et les lésions histologiques sont analogues à celles du pemphigus bénin.

Ces résultats sont retrouvés dans deux cas sur trois. Lorsqu'on utilise des cultures de *Candida Albicans* morts, les résultats sont négatifs. Les auteurs pensent que le *Candida Albicans* lorsqu'il existe les conditions favorables à son développement, peut induire l'acantholyse sur cet épiderme héréditairement fragile et augmenter ainsi la durée des poussées. Pour eux, on n'aurait pas assez insisté sur l'importance de ce facteur déclenchant.

En fait, cette théorie microbienne n'est pas admise par la plupart des auteurs qui considèrent l'infection comme un facteur tout à fait secondaire,

mais certes très fréquent, car les localisations mêmes de la maladie au niveau des plis favorise la pullulation microbienne.

LE FACTEUR TRAUMATIQUE

Plus nombreux sont ceux qui admettent comme trouble fondamental une fragilité constitutionnelle de l'épiderme.

O'DONOVAN avait proposé le terme de "Fragilitas Dermis" pour cette affection.

HABER et RUSSEL (n° 64) en 1950, FORMAN et CALNAN en 1952 parlaient de défaut ectodermique héréditaire et démontrèrent qu'on pouvait obtenir des fentes acantholytiques typiques chez des sujets atteints de pemphigus bénin chronique familial, dans des biopsies à partir de peau normale, prélevées immédiatement après avoir vigoureusement frotté la région avec de la gaze.

FRANCK et REIN par le simple frottement léger mais répété avec la pulpe du doigt ont amené ainsi l'apparition de bulles chez un de leurs malades. Ceci peut rappeler le phénomène de KÖBNER, TEMIME et MATHURIN dans une publication en 1960 (n° 126) signalaient que lors d'une poussée, un de leurs malades avait vu apparaître des lésions bulleuses à la face de flexion de l'avant-bras gauche sur les deux traits d'une cuti-réaction effectuée peu de temps auparavant.

INGRAM et COLLINS (1954 n° 72) pensaient que l'affection serait due à une fragilité héréditaire de l'épiderme limitée probablement à des zones cutanées déterminées, se manifestant à la suite d'un traumatisme local. Ils avançaient l'hypothèse qu'une telle pathogénie serait commune avec celle de l'épidermolyse bulleuse bien que le point d'action soit à un niveau différent.

L'élément traumatique (INGRAM et COLLINS, CREMER et PRAKKEN) interviendrait comme co-facteur et expliquerait ainsi la prévalence de certaines régions soumises aux frottements (régions des plis), ce que confirment d'ailleurs les dires des malades qui souvent tiennent pour responsables de leurs récurrences les traumatismes même légers, les frottements des vêtements. (Cas rapporté par PIERARD, DE GRACIANSKY, RAASCHOU-NIELSEN). LACROUX eut un malade

qui s'efforçait de ne porter que des chemises à col ouvert afin d'éviter les récidives.

Ce rôle du facteur traumatique expliquerait également la recrudescence des lésions en période estivale, la chaleur entraîne une sudation importante et une macération dans les plis et les zones d'attrition qui favorisent l'irritation locale. (RIBUFFO, BELTRANI).

CARPENTER et ses collaborateurs ont noté que l'exposition aux rayons solaires pouvait être un facteur aggravant, mais sur ce point les avis divergent, RAASCHOU-NIELSEN et REYMAN rapportent que l'exposition solaire, les bains en eau froide n'ont aucune influence particulière ; notre malade se trouvait améliorée par les bains de soleil.

FACTEURS HORMONAUX

Nous ne reviendrons pas sur ce sujet car nous avons déjà signalé (chapitre : Evolution) quelle pouvait être leur incidence. Le fait que la maladie apparaisse après la puberté implique-t-elle des interactions avec le mode d'action des hormones génitales ? En faveur de cette hypothèse plaideraient : l'apparition, l'aggravation ou l'amélioration suivant les cas de la maladie au cours de la grossesse, de la lactation, du cycle menstruel. Ces particularités furent rapportées par HABER et RUSSEL, par RAASCHOU-NIELSEN et ceux précédemment cités.

II LES TRAVAUX RECENTS

En 1962, CHORZELSKI (n° 24) dans un article publié sous le titre acantholyse expérimentale dans le pemphigus bénin familial de Hailey et Hailey affirme que par l'application de divers agents externes (mécanique, physique, toxique, allergique et bactériologique) on peut provoquer dans les 12 heures à 24 heures : une acantholyse typique dans le pemphigus bénin chronique et familial. De plus cette acantholyse se manifeste également à partir des lésions de dermatoses coexistantes que présentaient certains malades (eczéma, psoriasis) et indépendamment de leurs aspects morphologiques.

Les mêmes tests pratiqués chez des malades atteints de maladie de Darier ont été négatifs. Il pense que ce pemphigus est une entité nosologique caractérisée par une prédisposition innée à l'acantholyse qui peut être révélée par divers agents externes.

Plus récemment encore, SANTOIANNI et ARGENZIANO (1966 n° 118) ont fait des recherches dans le même sens. Chez un malade atteint d'un pemphigus de Hailey et Hailey et chez un individu sain servant de témoin : ils pratiquèrent les tests suivants sur des zones de peau cliniquement saines et analogues chez les deux sujets :

- 1er Test -- Stimulant physique : application d'un baton d'anhydride carbonique à pression contrôlée pendant deux minutes, biopsie 24 heures après.
- 2ème Test -- Stimulant chimiotoxique : solution contenant du 1-8 dioxyanthranol - application 48 heures -
- 3ème Test -- Stimulant chimique : solution d'hydroxyde de calcium à 50 %, pH = 12 -- application 24 heures --
- 4ème Test -- Enzymes protéolytiques : application pendant 72 heures d'une pommade contenant de l'alphachymotrypsine -

Dans le premier test l'histologie montre chez l'un comme chez l'autre : des altérations importantes du type solution de continuité de la jonction dermo-épidermique et des modifications de la structure cytoplasmique et nucléaire des cellules malpighiennes ; il existait chez le sujet malade des cellules acantholytiques.

L'examen histologique, dans les tests 2 et 3, montra chez le sujet malade des lésions du type acantholyse des cellules épineuses avec désorganisation du corps muqueux de Malpighi, fentes et crevasses ; lésions tout à fait similaires à celles de la dermatose alors que chez le sujet témoin il n'y avait pratiquement pas de dégâts tissulaires ou cellulaires, tout au plus on pouvait noter en quelques endroits un certain degré de spongieuse.

C'est dans le quatrième test que les résultats furent les plus intéressants et les plus significatifs. Cliniquement, aucune altération visible chez

les deux sujets alors que les autres substances avaient produit quelques modifications du tégument. Histologiquement, chez le témoin on trouva quelques zones d'œdème et de dégénérescence vasculaire. Chez le sujet malade on a eu des images histologiques superposables aux altérations spontanées de la maladie avec constitution de décollements aux différents niveaux de la couche épineuse, avec des cellules parfaitement isolées. Contrairement à ce qui s'était produit avec les stimulants d'autre nature, les éléments de toutes les couches de l'épiderme avaient ici une morphologie intacte. Les enzymes protéolytiques semblaient avoir agi sur un mode spécifique et avaient produit dans un certain sens le mécanisme pathogénique de la maladie.

Ils notent le rôle du traumatisme : le seul fait de l'exérèse biopsique dans des zones cliniquement saines peut entraîner des détachements dans la texture épidermique.

Ils ont voulu vérifier si cette tendance à l'acantholyse existait aussi dans la dyskératose folliculaire. Chez un sujet porteur d'un pemphigus de Hailey-Hailey et chez un atteint de maladie de Darier, ils ont fait une friction sur la région scapulaire gauche qui était saine. Des biopsies effectuées trois jours plus tard montrèrent chez le premier une désagrégation du corps muqueux, seule la couche basale adhéraît encore au derme alors que chez le second il n'y avait aucun changement notoire.

De ces observations expérimentales, les auteurs dégagent les notions suivantes :

- 1) La maladie de Hailey et Hailey est une entité nosologique dont le mécanisme pathogénique est totalement différent de celui de la dyskératose de Darier.
- 2) Le phénomène pathogénique fondamental serait une attitude réactive potentielle de l'épiderme dans le sens acantholytique, acantholyse déterminée par l'action plus ou moins conjuguée de plusieurs facteurs de nature diverse, lesquels seraient responsables ainsi de l'apparition des manifestations cliniques.

- 3) Ces différents facteurs agiraient sur un épiderme affligé d'une fragilité congénitale.

THEORIES SUR LA NATURE POSSIBLE DE CETTE FRAGILITE EPIDERMIQUE

La nature de cette fragilité congénitale, comme l'ont montrée les études faites au microscope électronique par PIERARD et KINT, par WILGRAM, CAULFIELD et LEVER est représentée par un trouble de la structure tonofilamenteuse de l'épiderme ; tous ces auteurs pensent qu'il pourrait s'agir d'un déficit génétique dans la synthèse et la maturation du complexe tonofibrilles-desmosomes.

SANTOIANNI et ARGENZIANO (1966 n° 118) émettent l'hypothèse que cette altération est probablement due à une lésion biochimique de nature enzymatique liée à un déficit génétique. En effet, comme ils ont pu le constater, il existe une curieuse sensibilité des jonctions intercellulaires envers les enzymes protéolytiques. Pour ces auteurs, les enzymes semblent agir en premier sur les structures anormales de l'épiderme, dans la maladie de Hailey et Hailey. On peut alors admettre que le trouble fondamental de cette affection peut être représenté par un affaiblissement de la structure tonofibrillaire cellulaire ou à un défaut de sa synthèse et de sa maturation normale ou à une exposition intempestive aux enzymes protéolytiques qui constituent le patrimoine normal de la cellule épidermique ; enzymes qui probablement ne seraient pas soumis à l'action des inhibiteurs spécifiques. C'est l'absence de ces inhibiteurs spécifiques qui pourrait représenter le trouble initial de l'affection.

THEORIES SUR LE ROLE DU DESMOSOME, CONSEQUENCES DE SON ALTERATION

WILGRAM, CAULFIELD et LEVER ont soulevé l'hypothèse d'un rôle possible des desmosomes dans le processus normal de la kératinisation. Physiologiquement, les desmosomes persistent jusqu'au milieu de la couche cornée quoiqu'à cet endroit leur aspect diffère un peu de celui qu'ils présentent dans la couche basale. Normalement, il y a une lente altération dans les modifications de ces desmosomes lors de la kératinisation. Donc leur perte ou leur altération dans la

région basale relève d'un processus pathologique. Les desmosomes, outre leur rôle dans la cohésion des cellules épidermiques entre elles, auraient également un rôle de point d'appui pour les tonofibrilles. Ils seraient nécessaires à l'orientation de ces tonofibrilles, orientation qui vraisemblablement est elle aussi indispensable au déroulement normal de la kératinisation. Lorsque ce rôle orienteur est détruit, il apparaît à côté de l'acantholyse une altération de la kératinisation. Aussi la kératinisation exigerait pour se dérouler normalement, la présence de trois éléments : les tonofibrilles, les grains de kératohyaline et les desmosomes.

Ceci expliquerait que l'acantholyse du pemphigus bénin chronique et familial puisse parfois s'accompagner de dyskératose.

En conclusion, nous nous permettons de reproduire un tableau schématisé mais explicite construit par SANTOLIANI et ARGENZIANO, qui montre les actions, les rôles et les relations des divers facteurs qui peuvent intervenir dans le mécanisme pathogénique de l'affection. (Voir tableau page suivante).

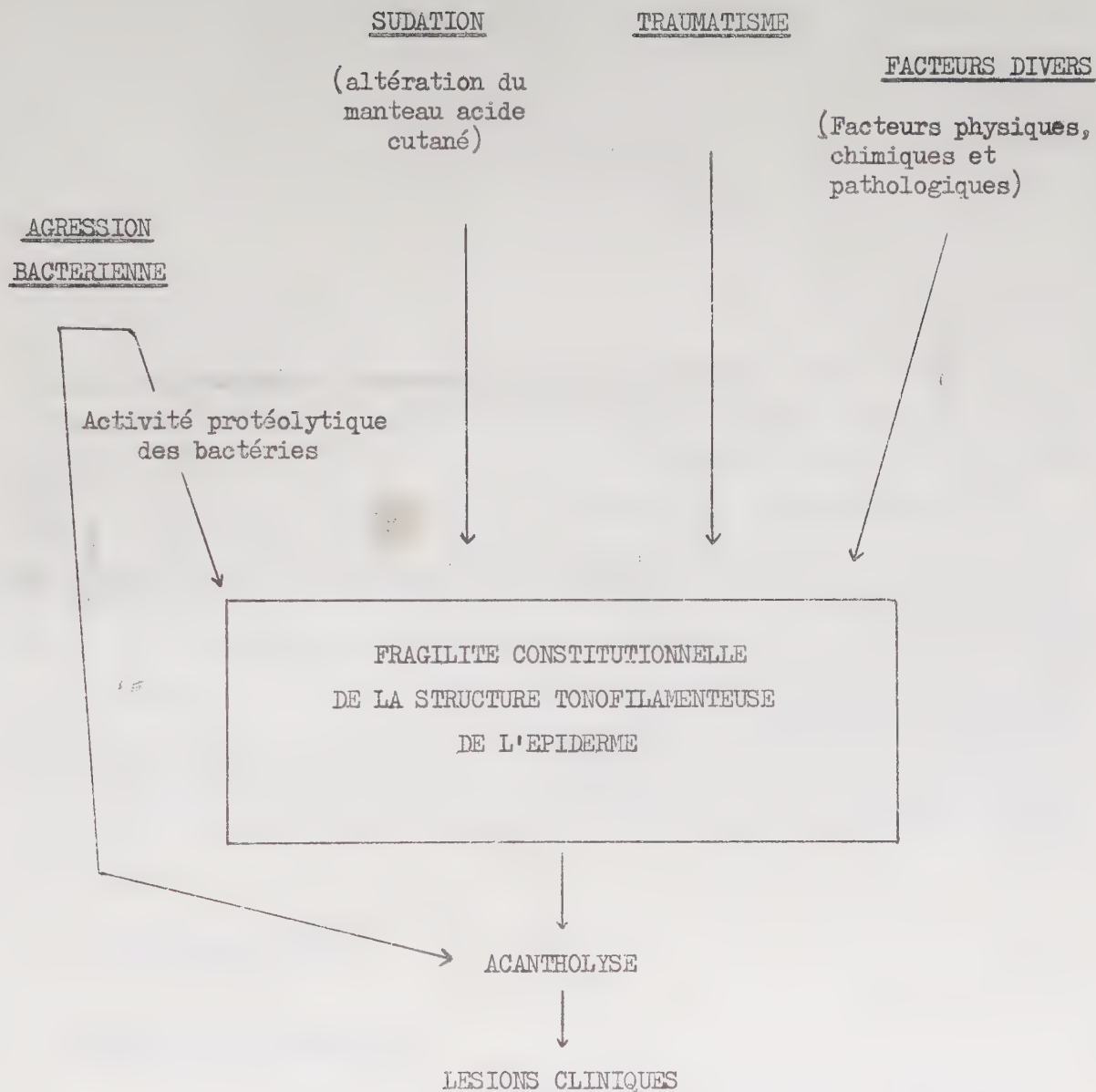


Tableau emprunté à SANTOLIANI et ARGENZIANO
(Minerva Dermatologica - 1966 - 41 - 39-45)

T R A I T E M E N T

Le traitement d'une maladie dépend étroitement, cela va s'en dire, de la cause ou de l'agent pathogène qui la provoque. Or dans le pemphigus bénin chronique et familial, le trouble initial de l'affection restant encore à prouver, il ne peut donc s'agir que d'une thérapeutique à visée symptomatique. Chaque nouveau facteur étiopathogénique incriminé a inspiré un essai thérapeutique susceptible de le combattre. Ceci explique pour le pemphigus de Hailey et Hailey la multiplicité des traitements et dans un certain sens leur inefficacité. Chacun a donc un peu adopté sa thérapeutique en fonction de sa conception personnelle de la maladie, obtenant parfois des rémissions intéressantes mais toujours passagères et surtout ne s'appliquant pas à tous les cas. En quelques lignes, nous citerons ceux dont l'emploi a été et est encore le plus répandu.

LE TRAITEMENT LOCAL

- LES SOLUTIONS COLORANTES

L'aspect clinique très fréquent évoquant l'infection microbienne ou mycosique a conduit à l'emploi des solutions colorantes qui sont de bons antiseptiques locaux. La plus connue est la solution aqueuse de permanganate de potassium au 1/10 000, administrée sous forme de bains de siège lorsqu'il s'agit de lésions intertrigineuses inguinales et génitales. Les autres colorants ont été employés également avec d'aussi bons résultats (vert de méthyle, violet de gentiane, éosine). CANIZARES (n° 17), SANTOLIANI (n° 117) ont pour

leur part fréquemment utilisé la solution de CASTELLANI :

Solution alcoolique saturée de fuschine basique	10 g
Solution aqueuse de phénol à 5 %.....	100 g
Acide borique.....	1 g
Acétone.....	5 g
Résorcinol.....	10 g

Enfin d'autres médications antiseptiques furent utilisées comme les pansements humides avec l'eau de Dalibour ou même la crème de Dalibour.

- ANTIBIOTHERAPIE ET CORTICOTHERAPIE LOCALES

Toujours en raison du facteur infectieux, cette thérapeutique fut d'une large utilisation, car en jugulant les surinfections on obtenait une rémission beaucoup plus rapide des poussées. Un grand nombre d'antibiotiques ont été employés en topiques, soit seuls, soit en association avec un autre ou avec un corticoïde. Hailey et Hailey déjà recommandaient l'usage de traitements anti-infectieux. RAASCHOU-NIELSEN (1949 n° 107) avait employé une pommade contenant du chloramphénicol et de l'hydrocortisone. LOEWENTHAL (1959 n° 85) utilisa des pommades à la pénicilline simple, à l'érythromycine, à la tétracycline, à la néomycine associée à l'hydrocortisone. D'autres ont appliqué des antibiotiques dont l'action était plus spécifiquement antimycosique, du type MYCOLOG, FONGERYL. LYNCH en 1941 a employé avec succès de la poudre de sulfathiazol. Notre malade se trouve elle très améliorée par une pommade contenant de la néomycine et un corticoïde.

- LA PHYSIOTHERAPIE

Elle a eu ses adeptes (AYRES et ANDERSON, FRANCK, REIN, MONTGOMERY, ROSENTHAL etc...). Il s'agit des rayons de BUCKY, GRENZ-RAY pour les anglo-américains, GRENZ STRAHLEN pour les allemands. Ce sont des rayons X émis sous des différences de potentiel de l'ordre de 6 à 25 kv, dans des tubes spéciaux munis d'une mince fenêtre de beryllium. Il y a une rapide diminution du rendement en profondeur et à ces faibles énergies les interactions dans les tissus sont essentiellement des effets photo-électriques dont la diffusion est peu

importante. C'est pourquoi, cette Buckythérapie a une utilisation essentiellement dermatologique et uniquement s'il s'agit de lésions peu épaisses.

SARKANY (1962 n° 119) préconisait une dose totale allant de 400 r à 1 500 r, en une à trois séances de 200 à 400 r.

GANOR et SAGHER (n° 48) considéraient ce traitement comme excellent et surtout comme n'entraînant pas d'hypersensibilité ; en fait AYRES et ANDERSON, malgré des doses faibles avaient vu un de leurs malades faire une radiodermite superficielle due à la répétition du traitement.

SANTOLIANNI (n° 117) eut également de bons résultats avec cette méthode alors que DUPERRAT, BELTRANI n'ont obtenu aucune amélioration.

II LE TRAITEMENT GENERAL

- LES ANTIBIOTIQUES

Leur emploi ne s'est pas limité à la seule voie locale, mais très vite les auteurs ont signalé l'intérêt apporté par l'utilisation de la voie générale. LYNCH qui avait utilisé le Sulfathiazol localement l'administra aussi chez le même malade per os pendant 10 jours avec de bons résultats. Puis la sulfapyridine fut employée par PINKUS et EPSTEIN (n° 105) lesquels avaient pensé à une relation possible entre le pemphigus bénin chronique familial et la dermatite herpétiforme. SALSBERG (n° 116) a rapporté le cas d'un malade maintenu en rémission presque complète pendant un an avec la chlortétracycline (auréomycine) donnée à la dose journalière de 200 mg par jour et montée à 750 mg pendant les aggravations. CARPENTER et SUMITT ont aussi associé Pénicilline locale et générale. SHELLEY et PILLSBURY (n° 122) ont utilisé chez un malade la pénicilline avec succès dans deux poussées et la novobiocine avec d'excellents résultats dans trois autres poussées. Mais l'effet de l'antibiothérapie peut s'épuiser, et il faut tenir compte de la résistance des germes, aussi de nombreux auteurs comme NORRLIND et BLUMENTHAL, RAASCHOU-NIELSEN, SHELLEY et PILLSBURY, LOEWENTHAL ont préconisé, outre l'identification du germe de surinfection, la

pratique de l'antibiogramme qui permet un traitement spécifique et augmente ainsi les chances de succès.

- LA CORTICOTHERAPIE

D'après la littérature, elle semble avoir été employée pour la première fois par WEHNERT (n° 133) en 1952 chez trois malades et a entraîné une guérison passagère après chaque cure. ERGER, RAASCHOU-NIELSEN l'ont également prescrite dans des cas où les récidiues étaient subintrantes. SANTOIANNI (1965 n° 117) dit avoir donné des petites cures de trente jours de Triamcinolone à la dose de 24 mg par jour. Si la corticothérapie locale est d'un emploi commode, la corticothérapie générale avec les inconvénients que comporte un tel traitement doit être exceptionnelle dans cette affection dont le pronostic ne met nullement en danger la vie du malade.

- LA VITAMINE A

Dans cet arsenal thérapeutique, nous trouvons aussi la vitamine A dont les effets sont plus ou moins heureux suivant les malades.

DUPERRAT en 1954 disait avoir obtenu de bons résultats avec l'emploi de vitamine A synthétique : le palmitate d'AXEROPHTOL. Les doses quotidiennes doivent être très fortes allant de 50 000 unités à 500 000 unités par jour. Quant à la durée : elle varie selon les cas (de 3 à 12 semaines).

LACROUX (1958), CHAPUIS et CABANNE (1959) ont suivi ce schéma thérapeutique avec succès, par contre GRUPPER (1961) signale l'avoir essayé chez six de ses malades et ce fut un échec. DEGOS (1967) prescrivit la vitamine A et la vitamine C en association chez un malade porteur d'un pemphigus de Hailey et Hailey, qui faisait une poussée très étendue déclenchée semble-t-il par une pustulose virale du type zona : les taux sériques de vitamine A et de vitamine C étaient effondrés, l'association de ces deux vitamines amena la régression spectaculaire de toutes les lésions de l'une et de l'autre maladie.

Notre malade est très améliorée par la prise quotidienne de vitamine A

(palmitate d'axérophтол) à la dose de 100 000 unités par jour ; selon elle dès qu'elle cesse le traitement le prurit réapparaît, signe avant-coureur d'une nouvelle poussée.

DIVERS

Dans la littérature, on retrouve d'autres traitements ; BOLGERT et TABERNAT (1957 n° 12) ont prescrit des sels de cuivre par voie parentérale, FROST des injections intraveineuses de calcium, PEIS du bismuth, HOPKINS des extraits de foie, de la vitamine K, AYRES et ANDERSON et d'autres ont utilisé les autovaccins. Tous ces médicaments ont donné occasionnellement des résultats.

III PROPHYLAXIE

En définitive, la prophylaxie semble être un élément important du traitement. Une hygiène soigneuse évitera les surinfections lors des poussées ; le port de vêtements larges supprimera tout frottement et toute irritation dans les régions des plis qui sont particulièrement atteintes dans cette affection ; la chaleur et l'humidité qui favorisent transpiration et macération sont à éviter, aussi les auteurs américains préconisent-ils "l'air conditionné".

En fait, très souvent le malade a remarqué les facteurs externes auxquels il est particulièrement sensible et met lui-même au point les règles prophylactiques qu'il doit respecter.

CONCLUSIONS

- Le point de départ de ce travail a été l'observation d'un cas typique de pemphigus bérin chronique et r'initial, décrit par le Professeur COLOMB dans son Service de Dermatologie de l'Hôtel-Dieu (LYON).

- L'étude de ce cas, les recherches bibliographiques que nous avons été amenés à faire et les statistiques que nous en avons tirées, nous permettent de dégager les faits suivants :

1) L'ETUDE HISTORIQUE a mis en évidence l'importance des discussions soulevées par la place nosologique qu'il fallait attribuer à la maladie. Il en résulte deux conceptions diamétralement opposées. La théorie uniciste qui voulait faire de cette dermatose une variété bulleuse de la dyskératose folliculaire de Darier et la théorie dualiste qui lui reconnaissait une existence propre et la séparait nettement de la maladie de Darier.

2) Il y a 23 ans que HUGH et HOWARD HALLER publièrent leur observation princeps et les nombreux cas rapportés dans la littérature depuis ne permettent plus aucun doute de la réalité de cette affection.

3) Sur le plan clinique, l'affection apparaît après la puberté. Elle débute par des bouquets vésiculo-bulleux reposant le plus souvent sur un fond érythémateux ; ce processus aboutit à la formation de placards qui deviennent très vite muissants. L'extension des lésions se fait par la périphérie alors

qu'il y a guérison centrale, ce qui donne à ces placards des contours circinés.

Les sièges d'élection sont les zones d'attrition, plus particulièrement les plis ; en effet les régions les plus fréquemment atteintes sont les faces latérales du cou, les plis inguinaux et génito-cruraux, les aisselles.

L'évolution se fait par poussées, au début un seul territoire est généralement atteint, les poussées sont espacées et durent de 4 à 8 semaines ; par la suite les lésions peuvent s'étendre à d'autres territoires, les récidives se font plus rapprochées et souvent la maladie tend à la chronicité. Entre chaque poussée la rémission est complète et ne laisse aucune cicatrice hormis une légère pigmentation.

Le prurit est fréquent, le signe de Nikolsky rarement trouvé, le pronostic est bénin, mais cette dermatose gêne considérablement les malades par son caractère essentiellement récidivant, ses lésions macérées, suintantes, érosives, inesthétiques et sa sensibilité aux surinfections.

4) Le phénomène histologique fondamental est l'Acantholyse

qui disloque le corps muqueux de Malpighi sur toute sa hauteur, mais respectant toujours la couche basale. Cette acantholyse donne au corps muqueux de Malpighi un aspect "en mur de briques délabré" et aboutit à la formation de fentes et de bulles intra-épidermiques, à l'intérieur desquelles flottent des cellules acantholytiques conservant leur vitalité et ne subissant aucune dégénérescence comme on peut le voir dans le pemphigus vulgaire. La microscopie électronique confirme ces faits et montre que l'acantholyse résulte de l'altération du complexe desmosome-tonofibrilles. La vitalité cellulaire est conservée et comme le pensent certains auteurs : l'élaboration accrue de tonofibrilles se groupant en couronne autour du noyau en serait un témoignage.

L'histochemie montre que la kératine élaborée est anormale et immature d'où la constatation de phénomènes dyskératosiques ; phénomènes qui firent rattacher cette affection à la dyskératose folliculaire de Darier.

5) Rareté de l'affection car diagnostic peu fréquent

et ceci pour plusieurs raisons : les sièges électifs, la surinfection

fréquente, le caractère éphémère des bulles donnent à la maladie l'aspect d'un intertrigo banal, d'un eczéma infectieux ou mycosique. Mais les récurrences fréquentes, l'inefficacité des traitements, le caractère familial et héréditaire ainsi que les fissures en rhagades décrites par DEGOS sont des indices précieux pour le diagnostic.

Le pemphigus bénin chronique et familial se distingue nettement des autres affections bulleuses. Cependant certaines lésions atypiques papuleuses et verruqueuses, certaines images histologiques contenant des grains et des corps ronds posent des problèmes de diagnostic avec la variété bulleuse de la maladie de Darier et il est quelquefois difficile de trancher. L'association des deux affections chez le même malade montre qu'il existe entre elles une parenté mais non une identité, l'une relevant d'un processus acantholytique, l'autre d'un processus dyskératosique.

6) L'étude génétique montre qu'il s'agit d'une maladie génotypique

dont la transmission se fait par hérédité dominante autosomique. La pénétrance semble être de 100 %, quant à l'expressivité elle est assez uniforme.

L'étude cytogénétique fait apparaître des cassures chromatidiennes, mais ces résultats sont peu significatifs pour deux raisons : premièrement notre malade est une ancienne bacillaire et a subi de très nombreux examens radiographiques, deuxièmement il n'existe pas encore suffisamment de caryotypes effectués dans cette maladie pour comparer et tirer une conclusion.

7) Sur le plan pathogénique, il s'agit d'une fragilité héréditaire de l'épiderme qui s'exprimera par l'acantholyse notamment sous l'influence de différents facteurs déclenchants. La prépondérance des poussées estivales est due à la chaleur, la sudation ; les frottements expliquent la topographie élective des lésions ; la perte des barrières protectrices cutanées favorise la surinfection. Enfin, l'action spécifique des enzymes protéolytiques qui reproduit très exactement les lésions spontanées de la maladie a fait dire à certains que le defect génétique initial pourrait être de nature enzymatique : insuffisance de la cellule épidermique en inhibiteurs spécifiques de ces enzymes

protéolytiques.

3) Quant à la thérapeutique : elle est peu efficace. Les examens de laboratoire n'apportent aucune indication valable. La vitamine A, dont le taux sérique peut être abaissé, a parfois des effets heureux. On se bornera à éviter et à juguler les surinfections. On évitera toute corticothérapie générale, non dépourvue de toxicité et surtout inefficace puisque le trouble est génétique et le pronostic bénin.

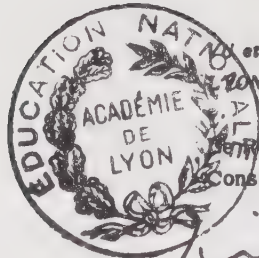
Le Président de la Thèse :

Professeur D. COLOMB

VU, le Doyen :

[Signature]

DE L'EP



et permis d'imprimer

20 NOV. 1967

29 NOV. 1967

Rector, Président du
Conseil de l'Université,

[Signature]

P. LOU

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ANDRADE (R), GOLOMB (H) - Chronic benign familial pemphigus - Arch. Derm.
1964 - 90 - 359-360 -
- 2 - ANTAKI (Loufti) - Maladie de Darier et Pemphigus chronique bénin familial
de Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. - 1965 - 72 - 128-129 -
- 3 - APRA (A) - Considerazioni su di un caso di pemfigo benigno di Hailey-Hailey
Min. Med. - 1962 - 53 - 656 -
- 4 - AYRES (S.J.) et ANDERSON (N.P.) - Recurrent herpetiform dermatitis repens -
Arch. Derm. - 1939 - 40 - 402-413 -
- 5 - BALTER (M) - Le pemphigus chronique bénin familial - Ann. Derm. Syph. -
1947 - 7 - 243-249 -
- 6 - BAZEX (A), DUPRE (A) et PARANT (M) - Maladie de Darier à forme bulleuse -
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. - 1959 - 66 - 524 -
- 7 - BAZEX (A), DUPRE (A), PARANT (M) et CHRISTOL JALBY (B) - Pemphigus familial
bénin de Gougerot Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1961 -
68 - 444 -
- 8 - BECKER et OBERMAYER - Bullous disease : Bullous Darier's disease (Pels and
Goodman) familial benign pemphigus (Hailey-Hailey) ; herpetiform dermatitis
repens (Ayres and Anderson) - Arch. Derm. - 1940 - 41 - 1 170-1 172 -
- 9 - BELLONE (A. G), CAPUTO (R), CLEMENTI (F) - La formazione della bollo nella
epidermolisi bollosa congenito gravi osservazioni al microscopo elettronico -
Giornale - Ital. Dermat. - 1965 - 1 - 135-146 - Analyse in Ann. dermat. Syph.
1967 - 94 - 305 -
- 10 - BELTRANI (G) - Considerazioni sopra cinque casi di pemfigo di Hailey-Hailey -
Minerva dermat. - 1965 - 40 - 141-151 -
- 11 - BOLGERT (H), LEVY (G), KAHN et DELUZENNE (R) - Lésions bulleuses des aissel-
les dans un cas de maladie de Darier avec études histologique et cytologique
Ann. Derm. Syph. - 1954 - 81 - 33-42 -

- 12 - BOLGERT (M), TABERNAT (J) - Un cas de pemphigus type Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1957 - 64 - 130-131 -
- 13 - BOULLE (S) et BOULLE (M) et DUPERRAT (M.B) - Cas pour diagnostic - Maladie de Darier localisée ou pemphigus de Gougerot Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1951 - 58 - 540-541 -
- 14 - BUREAU (Y), BARRIERE (H), LITOUX (P) et BUREAU (B) - Darier bulleux ou association de maladie de Darier et pemphigus de Hailey-Hailey ? - Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. - 1965 - 72 - 410-411 -
- 15 - CAIRNS (R.J) (for Dr MUENDE) - Familial benign pemphigus - Brit. J. Derm. 1950 - 62 - 267 -
- 16 - CALAS (M.E) - Pemphigus de Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1965 - 72 - 695 -
- 17 - CANIZARES (O) - Familial benign chronic pemphigus - (Hailey-Hailey's disease) - Arch. Derm. - 1962 - 86 - 358-360 -
- 18 - CARO (M.R) - Discussion about Ellis studies - Arch. Derm. - 1950 - 61 - 744
- 19 - CASALA (A.M) et ABULAFIA (J) (BUENOS-AIRES) - Pemfigo benigno cronico de Hailey-Hailey - Arch. Argent. Derm. - 1957 - 7 - 77-87 -
- 20 - CAULFIELD (J.B) et WILGRAM (G.F) - An electromicroscope study of dyskeratosis and acantholysis in Darier's disease - J. invest. Derm. - 1963 - 41 - 57 -
- 21 - CERUTTI (P) - Pemfigo di Gougerot e Hailey-Hailey e dermatosi pustolare subcornea di Sneddon e Wilkinson - Minerva Derm. Atti Sides - 1957 - 77 -
- 22 - CHAPUIS (J.L) et CABANNE (F) - Pemphigus chronique bénin familial (type Hailey-Hailey) - Aspects cliniques atypiques - Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. - 1959 - 66 - 32-35 -
- 23 - CHESTER (B J), LABOW (T.A) - Familial chronic benign pemphigus (Hailey-Hailey) - Arch. Derm. - 1957 - 76 - 511-513 -
- 24 - CHORZELSKI (T) - Experimentally induced acantholysis in Hailey's benign pemphigus - Dermatologica - 1962 - 124 - 21-30 - Analyse in Ann. Derm. Syph. - 1963 - 90 - 433 -
- 25 - CIVATTE (J) - Histopathologie cutanée - Paris Flammarion - 1967 - 291 pages
- 26 - CIVATTE (J) et BELAICHIS - Les pemphigus - Rev. Prat. - 1964 - 14 - n° 22 -
- 27 - COLES (R.B) - Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey) - Brit. J. Derm. - 1950 - 62 - 265 -

- 28 - CREMER (G) et PRAKKEH - Hailey's disease (benign chronic familial pemphigus - dermatitis herpetiformis repens) - Dermatologica - 1947 - 94 - 207-213 - Analyse in Ann. Derm. Syph. - 1949 - 9 - 669 -
- 29 - CULLEN (D) - Genetic features of familial benign pemphigus - Brit. J. Derm. 1965 - 77 - 20-23 -
- 30 - CUZIN (J.C) - Discussion sur le pemphigus bénin familial de Gougerot - Hailey-Hailey - ses relations avec la forme bulleuse de la maladie de Darier - Paris Edit. Foulon - 1954 - 81 pages - Thèse Med. Paris - 1954 -
- 31 - DEGOS (R) - Dermatologie - Paris (coll. C.M.C) - 1964 - 1 686 p. Chap. 7 - 446 -
- 32 - DEGOS (R) et CIVATTE (J) - Pemphigus bénin de Hailey-Hailey et la maladie bulleuse de DARIER - Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. - 1960 - 67 - 854-855 -
- 33 - DEGOS (R), CIVATTE (J) et ESCANDE (J.P) - Pemphigus de Hailey-Hailey à éléments disséminés - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1967 - 74 - 202-203 -
- 34 - DEGOS (R), GUILAINE (J) et CIVATTE (J) - Nouveau cas de Hailey-Hailey associé à une maladie de Darier - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1965 - 72 - 117-119 -
- 35 - DIMITROVA (J) et GEORGIEVA (S.L) - Pemphigus chronicus familiaris, der Unter dem klinischen bild einer sogenannten subkornealen pustulose verläuft Derm. Wschr. - 1965 - 151 - 1 431-1 435 -
- 36 - DUPERRAT (B) - Pemphigus familial bénin de Gougerot Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. - 1954 - 61 - 30-31 -
- 37 - DUPERRAT (B) - Précis de Dermatologie - Paris Masson - 1959 - 1 106 pages -
- 38 - DUPERRAT (B) et BASSET (A) - Pemphigus bénin de Gougerot Hailey-Hailey en chevrons naeviformes - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1958 - 65 - 564 -
- 39 - DUPONT (A) - Note sur l'histologie du Pemphigus familial héréditaire bénin (Maladie de Gougerot Hailey -) - Discussion des rapports de cette affection avec la maladie de Darier et le pemphigus chronique vulgaire - Ann. Derm. Syph. - 1951 - 78 - 703-713 -
- 40 - DUPONT (A) - Les caractères histologiques différentiels du pemphigus familial héréditaire bénin de la maladie de Darier et du pemphigus chronique vulgaire - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1951 - 58 - 254-255 -
- 41 - ELLIS (F.A) - Vesicular Darier's disease (so called benign familial pemphigus) A variant of Darier's disease - Arch. Derm. - 1950 - 61 - 715-736 -
- 42 - ERGER (B.D) - Benign chronic familial pemphigus improved by aureomycin - Arch. Derm. 1951 - 64 - 232 -

- 43 - FEUERMANN (E.J), POGORZELSKI - Zur frage des pemphigus familiaris chronicus benignus Hailey-Hailey - Hautarzt (Berlin) - 1962 - 13 - 210-216 - Analyse in Ann. Derm. Syph. 1963 - 90 - 433 -
- 44 - FINNRUD (C.J) et SZYMANSKY (F.J) - Chronic benign familial pemphigus, a probable vesicular variant of keratosis follicularis - Arch. Derm. - 1950 - 61 - 737-749 -
- 45 - FISCHER (H) et NIKOLOWSKI (W) - Die mundschleimhaut beim pemphigus benign familiaris Hailey-Hailey - Arch. Klin. Exp. Derm. - 1962 - 214 - 261-273 - Analyse in Ann. Derm. Syph. - 1963 - 90-69 -
- 46 - FORMAN (L) et CALNAN (C.D) - Chronic familial benign pemphigus (Hailey-Hailey) - Proc. 10th. int. Congr. of Derm. - London - 1952-526 -
- 47 - FRANK (S.G) et REIN (C.R) - Dyskeratoïd Dermatosis - Arch. Derm. - 1942 - 45 - 129-151 -
- 48 - GANOR (S) et SAGHER (F) - Keratosis follicularis (Darier) and familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey) in the same patient - Brit. J. Derm. - 1965 - 77 - 24-29 -
- 49 - GOLD (S) - Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey) - Brit. J. Derm. - 1950 - 62 - 266-267 -
- 50 - GOMEZ - ORBANEJA (J) - Penfigo familiar benigno - Acta Dermosif - 1960 - 51 139-146 -
- 51 - GOMEZ - ORBANEJA (J), MORALES - Penfigo cronico benigno familiar - Acta Derm. Sif. - 1963 - 54 - 43-48 -
- 52 - GÖNGZÖL et SZODORAY - Hailey-Hailey's Pemphigus fälle bei grossvater und Enkel - Dermatologica - 1960 - 120 - 214-223 - Analyse in Ann. Derm. Syph. 1962 - 89 - 433 -
- 53 - GOODMAN (M.H) et PELS (I.R) - Bullous dyskeratotic of the keratosis (Darier) type - Arch. Derm. - 1941 - 44 - 359 -
- 54 - GOUGEROT (H) - La priorité du pemphigus chronique familial héréditaire - Ann. Derm. Syph. - 1950 - 10 - 361-363 -
- 55 - GOUGEROT (H) et ALLEE - Forme de transition entre la dermatite polymorphe douloureuse de Brocq-Dühring et le pemphigus congénital familial héréditaire - Arch. Derm. Syph. (Clinique Hôpital Saint-Louis) - 1933 - 5 - 255-257 -
- 56 - GOUGEROT (H), CARTEAUD (A) et DUPERRAT (B) - Discussion des séquelles de pemphigus ; pemphigus atypiques - Ann. et Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1943 - 3 - 291 -

- 57 - GOUGEROT (H) - DE SABLET et VISSIAN - Revendication de priorité au sujet du pemphigus familial bénin (dit des deux Hailey) - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1950 - 57 - 272-274 -
- 58 - GOUGEROT (H), CARTEAUD (A), LEMAIRE (A) - Discussion entre un Darier bulleux et le pemphigus bénin de Gougerot Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1951 - 58 - 383-385 -
- 59 - GRACIANSKY (P. de) et BOULLE (S) - Atlas de Dermatologie en couleurs - Paris Maloine - 1952 - 1964 - 1 219 p. - Tome 6 -
- 60 - GRACIANSKY (P. de), LECLERCQ (R) et TIMSIT (Ed) - Maladie de Hailey-Hailey Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1965 - 72 - 242-243 -
- 61 - GRUPPER (Ch.) et SIRKIS (L) - Maladie de Hailey-Hailey (deux nouveaux malades) Echec de la vitamine A - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1961 - 68 - 766-767 -
- 62 - GRUPPER (Ch.) et SIRKIS (L), CIVATTE (J) - Maladie de Hailey-Hailey - cinq cas dans trois générations - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1961 - 68 - 585-588 -
- 63 - HABER (H) et FORMAN (L) - Familial benign chronic pemphigus - Brit. J. Derm. - 1951 - 63 - 459 -
- 64 - HABER (H) et RUSSEL (B) - Sisters with familial benign chronic pemphigus Gougerot Hailey-Hailey - Brit. J. Derm. - 1950 - 62 - 458-460 - Analyse in Ann. Derm. Syph. - 1952 - 79 - 220 -
- 65 - HADIDA (E), TIMSIT (Ed.) et STREIT (R) - A propos des rapports entre la forme vésiculo-bulleuse de la maladie de Darier et le pemphigus de Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1956 - 63 - 35-37 -
- 66 - HAILEY (H) - Familial benign chronic pemphigus report 13 years after first observation of new entity - Southern. Med. J. - 1953 - 46 - 763-765 - Analyse in Ann. Derm. Syph. 1955 - 82 - 573 -
- 67 - HAILEY (H) et HAILEY (H) - Familial benign chronic pemphigus report of 13 cases in 4 generations of a family... - Southern. Med. J. - 1940 - 33 - 477-480 -
- 68 - HAILEY (H) et HAILEY (H) - Familial benign chronic pemphigus - Arch. Derm. Syph. - 1939 - 39 - 679 - 685 - Analyse in Ann. Derm. Syph. 1945 - 5 - 51-52 -
- 69 - HERZBERG (J.J) - Pemphigus Gougerot Hailey-Hailey - Arch. Klin. Exp. Derm. 1955 - 202 - 21-44 -
- 70 - HUBNER - Familialer Pemphigus - ZBL. Hautkrkh - 1937 - 55 - 618 -

- 71 - HURIEZ (Cl.), AGACHE (P) et BOMBART (M) - Maladie de Darier présentant en une localisation l'aspect clinique et histologique du Pemphigus de Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1965 - 72 - 415-416 -
- 72 - INGRAM (J.T) et COLLINS (D.H) - Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey) - Acta - Dermato Vener. - 1954 - 34 - 284-291 -
- 73 - JABLONSKA (S), FABJANSKA (L) et CHORZELSKI (T) - Maladies bulleuses III, le pemphigus bénin familial de Hailey et Hailey - (Pemphigus de Gougerot - Hailey-Hailey) - Przegl. Derm. 1959 - 46 - 15-32 - Analyse in Anna. Derm. Syph. 1962 - 89 - 433 -
- 74 - JABLONSKA (S) et CHORZELSKI (T) - Zur klassifikation des pemphigus Hailey-Hailey - Seine beziehung zum pemphigus vulgaris und zur vesikulösen variant des morbus Darier - Dermatologica - 1958 - 117 - 24-38 -
- 75 - JANNER (M) - Pemphigus familiaris benignus Gougerot (Hailey-Hailey) - Derm. Wschr - 1959 - 140 - 1272 -
- 76 - JEWELL (EW) et KEY - Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey) in negroes. Arch. Derm. - 1957 - 75 - 715-719 -
- 77 - KINT (A) et MERLIER (H. de) - Pemphigus bénin chronique non familial - Arch. Belg. Derm. Syph. - 1960 - 16 - 216-225 -
- 78 - KOGOJ (F) - Pemphigus chronicus, dermatitis duhring, dermatitis pemphigoïdes - Komisija za ulbenike in skripta ed. Ljubljana - 135 p - 1957 - Analyse in Ann. Derm. Syph. - 1958 - 85 - 50 -
- 79 - KOROSSY (S) - Ein fall von morbus Hailey-Hailey - Derm. Wschr - 1956 - 133 - 57-61 -
- 80 - LACROUX (R), SOULAGE (J) et FRIESS (J) - Un cas de pemphigus chronique bénin (type Hailey-Hailey) - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1958 - 65 - 531-533 -
- 81 - LAPIERE (S) - Les génodermatoses hyperkératosiques de type bulleux - Ann. Derm. Syph. - 1953 - 80 - 597-614 -
- 82 - LAUGIER (P), OPPERMANN, PAGEAUT et ELLENA (V) - Maladie de Darier et maladie de Hailey-Hailey associées chez le même malade. - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1965 - 72 - 349-350 -
- 83 - LEVER (W.F) - Histopathology of the skin - 3 rd Ed. London - Pitman 1961 -
- 84 - LEWIS (G.H) - Disseminated bullous dyskeratoid dermatosis (benign familial pemphigus) - Arch. Derm. - 1948 - 57 - 99 - Analyse in Ann. Derm. Syph. 1949 - 9 - 670 -

- 85 - LOEWENTHAL (L.J.A) - Familial benign chronic pemphigus. The role of pyogenic bacterie - Arch. Derm. - 1959 - 80 - 318-326 -
- 86 - LYLES (T.J), KNOX (J.H) et RICHARDSON (J.B) - Atypical features in familial benign chronic pemphigus - Arch. Derm. 1958 - 78 - 446-453 -
- 87 - MACHACHE (G) - Familial benign chronic pemphigus - Arch. Derm. - 1957 - 75 - 446 -
- 88 - MALI (J.W) et ZOON (J) - Hailey's disease - Dermatologica - 1948 - 96 - 401-409 -
- 89 - MARGAROT (J), RIMBAUD (P) et IZARN (P) - Maladie de Darier - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1952 - 59 - 425-426 -
- 90 - MASCARO (J.M), BADILLET (G) et NOURY (J.Y) - Pustulose virale sur pemphigus de Hailey-Hailey - 1967 - 74 - 168-170 -
- 91 - MIESCHER (G) et STAUFFER (H) - Morbus Hailey-Hailey - Dermatologica - 1952 - 104 - 313 -
- 92 - MONTGOMERY - (R.M) - Familial benign chronic pemphigus - Arch. Derm. 1944 - 50 - 53 -
- 93 - MORALES (A) et LIVINGOOD (C.B) - Familial benign chronic pemphigus - Arch. Derm. - 1966 - 93 - 324-328 -
- 94 - NEJBRI (V), SELLAH (V) et LOUREL (D) - Benigni familiarni chronicky pemfig; Haileyuv-Haileyuv - Cesk. Derm. - 1961 - 95 - 242-245 - Analyse in Ann. Derm. Syph. - 1963 - 90 - 455 -
- 95 - NELSON - Familial benign chronic pemphigus - Arch. Derm. - 1957 - 75 - 447 -
- 96 - NORRLIND (R) et BLUMENTHAL (B) - A case of familial benign chronic pemphigus - Acta Dermatovener - 1949 - 29 - 337- 349 -
- 97 - NOUSSITOU (F), DORESKI (F) et GOLDBLUM (J) - Penfigo familiar cronico Hailey-Hailey - Rev. Argent. Derm. - 1952 - 36 - 121-128 - Analyse in Ann. Derm. Syph. - 1955 - 82 - 575 -
- 98 - O'LEARY (P.A), MONTGOMERY (H), BRUNSTING (I) et KIERLAND - Familial benign chronic pemphigus bullous Darier's disease - (Hailey and Hailey) - Arch. Derm. - 1950 - 62 - 602 -
- 99 - ORSDEY et MONTGOMERY - Voir : BECKER et OBERLINER - Discussion sur l'article -
- 100 - PALMER (D) et PERRY (H) - Benign familial chronic pemphigus - Arch. Derm. 1962 - 36 - 495-503 -

- 101 - PELS (I) et GOODMAN (M) - Criteria for the histologic diagnosis of keratosis follicularis (Darier) - Report of a case with vesiculation - Arch. Derm. - 1939 - 39 - 438-455 -
- 102 - PIERARD (J) et KINT (A) - De l'acantholyse dans le pemphigus bénin chronique familial - Arch. Belg. Derm. Syph. - 1964 - 20 - 117-132 -
- 103 - PIERINI (D.O) - Penfigo benigno familiar cronico (Hailey-Hailey) - Arch. Argent. Derm. - 1955 - 5 - 359 -
- 104 - PIERINI (D.O), ROSNER (S), NAVARRO (J) et ABULAFIA (J) - Penfigo benigno familiar cronico (Hailey-Hailey) - Arch. Argent. Derm. - 1953 - 259 -
- 105 - PINKUS et EPSTEIN - Familial benign chronic pemphigus report of a case - Arch. Derm. - 1946 - 53 - 119-124 -
- 106 - QUIROGA (M.I), MAGNIN (P.H) - Benign chronic familial pemphigus (Hailey-Hailey disease) - Prensa. Med. Argent. - 1960 - 47 - 1 518-1 527 - Analyse in Ann. Derm. Syph. - 1962 - 89 - 433 -
- 107 - RAASCHOU - NIELSEN (W) et REYMANN (F) - Familial benign chronic pemphigus Acta - Dermatovener - 1959 - 39 - 280-291 -
- 108 - REIN (C.R) - Familial benign pemphigus (Hailey and Hailey) - 1941 - 44 - 963 -
- 109 - REISS (F) - Generalised bullous dyskeratosis (generalised bullous Darier's disease with special reference to the histogenesis and metabolic changes) - J. Invest. Derm. - 1947 - 9 - 17 -
- 110 - RIBUFFO (A) - Pemfigo di Hailey-Hailey - Studio clinico, isto e citomorfologico di un caso - Dermatologica - 1957 - 8 - 129 - 133 -
- 111 - RITZENFELD (P) - Zur histogenese und differential diagnose herijären epidermolysen - Arch. Klin. Exp. Derm. - 1966 - 224 - 128-137 -
- 112 - ROBERT (J.M) - Les maladies génotypiques - Monographies médicales - synthèses cliniques - Paris - 1962 - Tome I - 107 p. -
- 113 - ROSENTHAL (L.M) - Familial benign chronic pemphigus (Hailey) - Arch. Derm. - 1948 - 57 - 433 -
- 114 - RYLL - NARDZEWSKI et SZCEPULSKA - KUDEJKO (T) - La forme bulleuse de la Maladie de Darier (Pemphigus bénin chronique familial de Hailey-Hailey) - Przegl. Derm. 1959 - 46 - 33-40 - Analyse in Ann. Derm. Syph. 1962 - 89 - 434 -
- 115 - SACHS (W), HYMAN (A.B) et GRAY (M.B) - Epidermolysis bullosa : a recently described variant - Arch. Derm. - 1947 - 55 - 91-100 -

- 116 - SALSBERG (R.H) et NEWARK - Treatment of familial benign chronic pemphigus (Hailey and Hailey syndrome) - Rapid healing with aureomycin - Arch. Derm. - 1950 - 62 - 568-570 -
- 117 - SANTOIANNI (P) - Attuale inquadramento nosologico del morbo di Hailey-Hailey - (Studio clinico ed. istocitomorfológico) - Minerva Derm. - 1965 - 40 - 397-412 -
- 118 - SANTOIANNI (P) et ARGENZIANO (G) - Attuale inquadramento nosologico del morbo di Hailey-Hailey - (Seconda nota clinico-sperimentale) Minerva Derm. - 1966 - 41 - 39-45 -
- 119 - SARKANY (I) - Grenz ray treatment of familial benign chronic pemphigus - Brit. J. Derm. - 1959 - 71 - 247-252 -
- 120 - SCHNEIDER (W) et FISCHER (H) - Passagier gestaltwandel eines pemphigus benignus familiaris chronicus unter dem bilde des pemphigus vulgaris - Arch. Klin. Exp. Derm. - 1963 - 217 - 1-14 - Analyse in Ann. Derm. Syph. 1967 - 94 - 331 -
- 121 - SCHNEIDER (W), FISCHER (H) et WIEHL (R) - Zur frage der schleimhautbeteiligung beim pemphigus familiaris chronicus - Arch. Klin. Exp. Derm. - 1966 - 225 - 74-81 -
- 122 - SHELLEY (W.B) et PILLSBURY (D.M) - Specific systemic antibiotic therapy in familial benign chronic pemphigus - Arch. Derm. - 1959 - 80 - 554-556 -
- 123 - SVENDSEN (I.B) et ALBRECHTSEN (B) - The prevalence of dyskeratosis follicularis in Danemark - Acta Dermatovener - 1959 - 39 - 256-269 -
- 124 - TEMIME (P), PRIVAT (Y), MANCY (R) - Maladie de Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1965 - 72 - 689 -
- 125 - TEMIME (P), PRIVAT (Y), MANCY (R) - Maladie de Hailey-Hailey à localisations inguinales et cervicales chez une femme - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1966 - 73 - 502 -
- 126 - TEMIME (P), MATHURIN (L), SAINT ANDRE (P) - Pemphigus bénin de Hailey-Hailey non familial - aspect histologiques dyskératoniques de type Darier Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1960 - 67 - 555-556 -
- 127 - THIERS (H), MOULIN (G) et FICILLADE - Un cas de pemphigus bénin de Gougerot Hailey-Hailey - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1962 - 69 - 150-151 -
- 128 - THIERS et Coll. - Pemphigus bénin familial et muqueuse buccale - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. - 1963 - 70 - 295 -
- 129 - TOURAINE (A) - L'hérédité en Médecine - Paris Masson - 1955 - 876 p - (p. 476-477) -

- 130 - TOURAINE (A) - Pemphigus et pemphigoïdes - Ann. Derm. Syph. - 1954 - 81 - 121-146 -
- 131 - TRAUB (E.F) - Pemphigus Hailey and Hailey - Arch. Derm. - 1942 - 46 - 905 -
- 132 - VOGLINO (A) - Pemfigo familiare benigno malattia di Gougerot morbo di Hailey-Hailey - caso clinico in due fratelli - *Chroniche dell' I.D.I.* - 1957 - 12 - 174-180 -
- 133 - WEHLERT (R.A) - Familial benign chronic pemphigus treated with cortiso Acta Dermatovenere - 1953 - 33 - 211 -
- 134 - WILGRAM (G.F), CAULFIELD (J.B) et LEVER (W.F) - An electromicroscopic study of acantholysis in pemphigus vulgaris - J. Invest. Derm. - 1961 - 36 - 373.-
- 135 - WILGRAM (G.F), CAULFIELD (J.B) et LEVER (W.F) - An electromicroscopic study of acantholysis and dyskeratosis in Hailey's disease - J. Invest. Derm. - 1962 - 39 - 373-381 -
- 136 - WILGRAM (G.F), CAULFIELD (J.B), LEVER (W.F) - Elektronen mikroskopische untersuchungen bei hautekrankungen mit akantholyse (pemphigus vulgaris, pemphigus familiaris chronicus benignus, morbus Darier) - Derm. Wschr. 1963 - 147 - 281-293 -
- 137 - WINER (L.H) et LEEB (A) - Benign familial pemphigus - cytology and nosology - Arch. Derm. 1957 - 67 - 77-83 -
- 138 - WISE (F) - Dyskeratoïd bullous dermatosis - Arch. Derm. - 1943 - 47 - 746 -
- 139 - ZOOM (J.J), HALL (J.W.H), ROSKOTT (A) - De ziekte van Hailey (familiare benigne chronische pemphigus) - Ned. Tijdschr. Geneesk - 1951 - 3 - 2 316
- 140 - BURNS (R.A) et REED (W.B) - Familial benign chronic pemphigus induction of lesions by Candida Albicans - Arch. Derm. - 1967 - 96 - 254-258 -

TABLE DES MATIERES

	Pages
I - HISTORIQUE - INTRODUCTION.....	1
- Origine.....	2
- Le descripteur ou princeps.....	2
- Les autres publications, importance des discussions...	4
- Unicistes et dualistes.....	5
- L'histoire du pemphigus b'nin en Europe.....	7
- But de notre travail.....	9
II - L'OBSERVATION.....	11
- Antécédent par l'adulte.....	12
- Examen somatique.....	13
- Examen dermatologique.....	13
- Antécédent par l'oeuf, coït, larve et pupille.....	14
- Examen par l'oeuf.....	15
- Examen par la pupille.....	16

III -	ETUDE CLINIQUE.....	18
-	Fréquence, Race, Sexe.....	18
-	Age d'apparition des lésions.....	19
-	Les lésions dermatologiques typiques.....	20
-	Tableau I : résultats concernant l'âge.....	21
-	Les localisations typiques et atypiques.....	22
-	Tableau II : résultats concernant les localisations.....	24
-	Formes et lésions atypiques.....	25
-	Le prurit, le signe de Nikolsky, l'état général.....	27
-	Tableau III, évolution.....	28
-	Complications.....	31
-	Le Laboratoire.....	32
IV -	ETUDE HISTOLOGIQUE.....	34
-	Les données de la microscopie optique.....	34
-	Le cytodagnostic.....	39
-	Les données de l'histochemie.....	40
-	Les données de la microscopie électronique.....	42
V -	GENETIQUE.....	46
-	Une maladie génotypique.....	46
-	Hérédité dominante autosomique.....	47
-	Arbre généalogique de notre Observation.....	49
-	Pénétrance.....	50
-	Expressivité, Orientation de certaines recherches.....	51
-	Etude du caryotype.....	53

VI - LE DIAGNOSTIC ET SES PROBLEMES.....	54
- Les erreurs les plus fréquentes.....	55
- Problèmes de diagnostic avec la dermatite de Dühring-Brocq, le pemphigus vulgaire et le pemphigus de Selear Usher.....	56
- Diagnostic différentiel avec l'épidermolyse bulleuse....	58
- Diagnostic différentiel avec la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson.....	59
- La forme décrite par Gougerot.....	60
- Les rapports de l'affection avec la forme bulleuse de la maladie de Darier.....	63
- Discussion.....	70
VII - ETUDE EXPERIMENTALE ET RECHERCHES ETIOPATHOGENIQUES.....	73
- Les premières théories.....	73
- Les travaux récents.....	78
- Tableau emprunté à SANTOLANNI et ARGENZIANO.....	83
VIII - TRAITEMENT.....	84
- Le traitement local.....	84
- Le traitement général.....	86
IX - CONCLUSIONS.....	89
X - BIBLIOGRAPHIE.....	93

